

24 VOLUMEN

N° 3 julio - setiembre 2024
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 24, número 3, julio - setiembre 2024

Horizonte Médico (Lima), Horiz Med (Lima) es una publicación trimestral 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>

VACUNA SINOPHARM... tres años después

SINOPHARM VACCINE... three years later

Arturo Pareja Cruz* ^{1,a}; Julio César Luque Espino ^{1,b}; Nilo Bonifacio Morales ^{1,c}; Omar Neyra Colchado ^{1,d}; Joel de León Delgado ^{1,e}

El 9 de febrero de 2024 se cumplieron tres años desde que la vacuna de la empresa Sinopharm fue aplicada por primera vez en el Perú; los profesionales de la salud fueron el primer grupo poblacional en recibirla ⁽¹⁾. Este hito ocurrió mientras los peruanos vivían en un contexto de imparable confusión y creciente temor ante el virus SARS-CoV-2, pero con la esperanza de que la ciencia, haciendo gala de sus herramientas, pudiera mostrar a la población la tan ansiada luz al final del túnel pandémico. En el Centro de Investigación de Virología de la Universidad de San Martín de Porres (CIV-USMP) se ha revisado información relevante, tanto a nivel nacional como internacional, y se ha reflexionado sobre los tres años transcurridos desde aquella primera dosis de la vacuna BBIBP-CorV de Sinopharm en nuestro país.

En primer lugar, a pocos meses del inicio de la inmunización con la BBIBP-CorV —vacuna de plataforma convencional basada en el uso del virus inactivado, desarrollada por la empresa china Sinopharm—, en el CIV-USMP (año 2021), se determinaron los niveles de anticuerpos neutralizantes alcanzados en un grupo de trabajadores de la salud que habían recibido esta vacuna. Específicamente, se comparó su presencia en dos grupos, aquellos con diagnóstico de COVID-19 previo a la vacunación y aquellos vacunados que no habían padecido esta enfermedad. En este estudio, descriptivo y transversal, se observó un incremento significativo de la concentración de anticuerpos neutralizantes en las personas que recibieron la vacuna y que tuvieron una infección previa con SARS-CoV-2, por lo que se concluyó que la vacunación refuerza la inmunidad contra el patógeno en estos pacientes. Fue así como se sugirió, meses antes de su instauración oficial, la relevancia de la aplicación de una dosis de refuerzo adicional con otra plataforma vacunal ⁽²⁾.

En segundo lugar, durante el desarrollo de la pandemia, se han realizado innumerables estudios a nivel mundial con la finalidad de comprender el efecto de las vacunas desarrolladas contra la COVID-19, no solo en el campo de la investigación clínica, sino también en el ámbito del uso cotidiano. Así, en marzo de 2023, se publicó un metaanálisis sobre la base de los estudios que estimaron la protección contra infecciones pasadas por variante y por tiempo transcurrido desde la infección viral. Los autores revisaron estudios de cohortes y de casos y controles, que estimaron la reducción en el riesgo de la COVID-19 entre individuos con una infección anterior por SARS-CoV-2 en comparación con aquellos sin una infección previa. Se encontró que la protección asociada a infecciones pasadas fue muy alta y estable, incluso después de 40 semanas. En tal sentido, indicaron que la inmunidad conferida por una infección pasada debe sopesarse junto con la protección de la vacunación, y sugirieron, inclusive, que la protección por infecciones pasadas es al menos equivalente, si no mayor, que la proporcionada por dos dosis de las vacunas con la plataforma ARNm ⁽³⁾. Entonces, aquí cabe preguntarse si el “fin de la pandemia” se debe fundamentalmente a la cobertura vacunal en el mundo, a la alta tasa de contagio padecida globalmente que terminó decantando en una inmunidad de rebaño, a la evolución del virus a la variante omicrón o es resultado de la conjunción de todas estas alternativas?

En tercer lugar, en el ámbito nacional, en marzo de 2023 se publicó un estudio de cohorte retrospectiva en profesionales de la salud que recibieron la vacuna BBIBP-CorV de Sinopharm. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la vacuna para prevenir la infección viral y las muertes entre los profesionales de la salud. Para ello, se utilizaron datos de los registros nacionales de los trabajadores de la salud, de las pruebas de laboratorio para SARS-CoV-2 y de las defunciones. El estudio incluyó a 606 772 trabajadores sanitarios. Los autores encontraron que, en los trabajadores totalmente inmunizados, la eficacia para prevenir la mortalidad por todas las causas fue de 83,6 %, para prevenir la mortalidad por la COVID-19 fue de 88,7 % y para prevenir la infección por SARS-CoV-2, 40,3 %. En conclusión, la vacuna de Sinopharm mostró altos niveles de efectividad para prevenir muertes por todas las causas y por la COVID-19 entre trabajadores de la salud completamente inmunizados ⁽⁴⁾. Cabe destacar que Bosques y Corral definen a los estudios de efectividad como aquellos que involucran a pacientes del “mundo real”, con diagnósticos o necesidades múltiples. En contraste, los estudios de eficacia proveen resultados más bien en un ensayo de investigación experimental controlado ⁽⁵⁾. Por lo tanto, es la medición de la eficacia de la vacuna la que valora si esta protege a las personas contra infecciones, enfermedad sintomática, hospitalización y muerte ⁽⁶⁾.

1 Universidad de San Martín de Porres, Centro de Investigación de Virología. Lima, Perú.

^a Doctor en Medicina; ^b maestro en Investigación Clínica; ^c maestro en Epidemiología; ^d doctor en Salud Pública; ^e doctor en Ciencias Biológicas.

*Autor corresponsal.

Las evidencias que se obtienen en la población general o en una población más específica, como las tres previamente mencionadas, aportan información sumamente valiosa para la mejor toma de decisiones respecto a políticas de vacunación, en este caso, contra la COVID-19. En tal sentido, es importante diseñar o analizar adecuadamente los diferentes estudios con la finalidad de establecer su verdadera validez interna y externa, tanto como su aplicabilidad clínica ⁽⁷⁾. Estos conceptos deben ser esclarecidos al momento de tomar decisiones en salud pública. A lo anterior se suma la necesidad de definir adecuadamente la forma de identificar a los pacientes infectados y/o enfermos, para establecer si la efectividad corresponde a la prevención de la infección o de la enfermedad. Recordemos que, a diferencia de la enfermedad, la infección se constituye por la presencia del microorganismo, identificada por exámenes de laboratorio en el huésped, junto con una respuesta inmunitaria específica, pero sin manifestaciones clínicas.

Es indudable que las vacunas nos han permitido erradicar o controlar diversas enfermedades infecciosas. En la pandemia, durante el primer semestre del 2021, las vacunas permitieron salvar muchas vidas. Pero luego, el alto índice de contagio alcanzado en el segundo semestre conferiría *per se* una inmunidad natural, robusta y duradera. Con la llegada de la variante ómicron pudimos ver la luz al final del túnel pandémico y podríamos decir que, desde diciembre del 2023, salimos de la fase crítica para quedar en un estado endémico que, tomando la experiencia de la gripe española, continuará por muchas décadas todavía.

En este momento tenemos la oportunidad (y el deber) de revisar y reinterpretar las políticas sanitarias tomadas en la salud pública para afrontar la pandemia. Resulta fundamental reforzar desde la academia las estrategias de salud pública, en base a datos y evidencia científica, de tal manera que permitan analizar y explicar a la sociedad lo que sucedió y señalen qué podemos mejorar.

Dicho esto, y revisados los trabajos mencionados anteriormente, tres años después del inicio de la aplicación de la vacuna Sinopharm en el Perú, podemos deducir que la inmunidad natural conferida por el contagio previo es robusta y duradera, al igual que la inmunidad “híbrida” conferida por las vacunas y el contagio previo, mientras que la inmunidad adquirida únicamente por las vacunas ofrece buena protección por un tiempo determinado.

Contribución de los autores: APC y JLE participaron en la concepción del artículo; JLE, NBM y ONC realizaron la búsqueda bibliográfica; JLE, NBM y ONC redactaron el artículo, y JDL y APC revisaron el artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud declara el 7 de febrero como “Día de la vacunación contra la COVID-19 en el Perú” [Internet]. Ministerio de Salud; 2021. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/508663-ministerio-de-salud-declara-el-7-de-febrero-como-dia-de-la-vacunacion-contra-la-covid-19-en-el-peru>
2. Pareja Cruz A, de León Delgado J, Navarrete Mejía PJ, Luque Espino JC, Gonzáles Moscoso JD. Detección de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2. *Horiz Med* [Internet]. 2021;21(3):e1543.
3. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2023;401(10379):833-42.
4. Silva-Valencia J, Soto-Becerra P, Escobar-Agreda S, Fernandez-Navarro M, Moscoso-Porras M, Solari L, et al. Effectiveness of the BBIBP-CorV vaccine in preventing infection and death in health care workers in Peru 2021. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2023;53(102565):102565.
5. Bosques-Padilla FJ, Corral-Guerrero LC. Efectividad vs. eficacia: ¿es tiempo de cambiar nuestra forma de pensar? *Elsevier* [Internet]. 2013;16(60):99-100.
6. Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC). Eficacia de la vacuna contra el COVID-19 [Internet]. Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC); 2023. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/work.html>
7. Carvajal JA. Guía para el análisis crítico de publicaciones científicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2004;69(1):67-72

Correspondencia:

Arturo Pareja Cruz

Dirección: Av. Simón Bolívar 937, Pueblo Libre. Lima, Perú.

Teléfono: 460 2366

Correo electrónico: aparejac@usmp.pe

Recibido: 21 de junio de 2023

Evaluado: 23 de junio de 2023

Aprobado: 26 de junio 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 iD

Arturo Pareja Cruz

 <https://orcid.org/0000-0002-5988-5515>

Julio César Luque Espino

 <https://orcid.org/0000-0001-8868-2883>

Nilo Bonifacio Morales

 <https://orcid.org/0000-0002-8624-0181>

Omar Neyra Colchado

 <https://orcid.org/0009-0005-1915-2885>

Joel de León Delgado

 <https://orcid.org/0000-0002-3664-8023>

Tiroidectomías endoscópicas transorales por abordaje vestibular en el Hospital Central del Estado de Chihuahua

Luis Bernardo Enríquez-Sánchez ^{1,a}; Irving Alejandro Aponte-de la Rosa ^{1,a}; José Luis Martínez Córdova ^{2,b}; Bryan Alejandro Duarte Contreras ^{2,c}; Manuel Sebastián Mendoza Prieto ^{2,c}; Luisa Alejandra Robles Cisneros ^{2,c}; Myriam Ramos Segovia ^{1,a}; Javier Antero Guevara ^{1,a}

RESUMEN

Objetivo: Comparar las tiroidectomías endoscópicas transorales por abordaje vestibular (TOETVA) con la tiroidectomía abierta convencional realizadas en el Hospital Central del Estado de Chihuahua.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo a 10 pacientes, a quienes se les sometió a tiroidectomías totales o parciales mediante la técnica endoscópica y por cirugía abierta convencional, durante el periodo comprendido entre marzo del 2018 y marzo del 2019. Se incluyeron datos demográficos (edad e índice de masa corporal [IMC]), indicación quirúrgica (tamaño de tumoración según ultrasonido), antecedentes quirúrgicos y comorbilidades, tiempo quirúrgico (calculado en horas para cada procedimiento), número de procedimientos que requirieron conversión, tiempo de estancia hospitalaria, resultado histopatológico de las biopsias transoperatoria y definitiva y complicaciones posoperatorias inmediatas y tardías específicas de ambos procedimientos. Para la aplicación de la técnica, se coloca a la paciente en posición supina y se le administra anestesia general, se posiciona el cuello en hiperextensión; posteriormente, se desinfecta la cavidad oral con hipoclorito y se procede a realizar una incisión de 1,5 a 2,0 cm de manera horizontal al final de frenillo; finalmente, se diseña, a través del espacio avascular, hasta el polo tiroideo superior.

Resultados: Las pacientes fueron mujeres con una edad media de 46 años; 50 % de ellas se sometieron a cirugía abierta y el otro 50 %, a cirugía endoscópica. El tiempo quirúrgico del abordaje transoral fue de 1,2 h y del abierto, 1,5. Se registró una complicación posquirúrgica en el grupo de cirugía abierta, representada por un estado de hipocalcemia por lesión de la glándula paratiroides, mientras que en el grupo de cirugía endoscópica dos de los procedimientos tuvieron que convertirse a cirugías abiertas debido a que ambas pacientes presentaron hemorragia durante el evento.

Conclusiones: El procedimiento TOETVA se asocia con menor frecuencia de dolor posoperatorio, es seguro y su ventaja consiste en que no deja cicatriz visible. No obstante, se recomienda que el estudio sea replicado en un tamaño de muestra más grande para que quede clara la ventaja de este procedimiento.

Palabras clave: Tiroidectomía; Hipocalcemia; Nódulo Tiroideo (Fuente: DeCS BIREME).

Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach performed at the Hospital Central del Estado de Chihuahua

ABSTRACT

Objective: To make a comparison between the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) and the conventional open approach of thyroidectomies performed at the Hospital Central del Estado de Chihuahua.

Materials and methods: A retrospective study was carried out on 10 patients who underwent total or partial thyroidectomies using either an endoscopic technique or conventional open surgery between March 2018 and March 2019. The study included patient demographics (age and body mass index [BMI]), indications for surgery (tumor size by ultrasound), surgical history and comorbidities, surgical time (in hours for both open and endoscopic procedures), number of conversions required, length of hospital stay, histopathological results from intraoperative and definitive biopsies, and immediate and late postoperative complications specific to both procedures. During the TOETVA, the patients were positioned supine under general anesthesia, with the neck in hyperextension. The oral cavity was disinfected with hypochlorite and a horizontal incision of 1.5 to 2.0 cm was made at the frenulum, followed by dissection through the avascular space to the superior thyroid pole.

1 Hospital Central del Estado de Chihuahua, Departamento de Cirugía General. Chihuahua, México.

2 Hospital Central del Estado de Chihuahua, Departamento de Investigación. Chihuahua, México.

^a Médico especialista en cirugía general; ^b pasante del Servicio Social; ^c médico general.

*Autor correspondiente.

Results: The patients were female, with a mean age of 46 years; 50 % of them underwent open surgery, while the other 50 % underwent endoscopic surgery. The surgical time of the transoral approach averaged 1.2 hours, compared to 1.5 hours for the open approach. A postsurgical complication in the open surgery group included hypocalcemia due parathyroid gland injury. In the endoscopic surgery group, two procedures required conversion to open surgery because both patients experienced intraoperative hemorrhage.

Conclusions: The TOETVA procedure is associated with lower frequency of postoperative pain, is safe and has the advantage of not leaving a visible scar. However, further studies with larger samples are recommended to clearly establish the advantages of this procedure.

Keywords: Thyroidectomy; Hypocalcemia; Thyroid Nodule (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la cirugía de cara y cuello ha tomado un horizonte al intentar realizar procedimientos mínimamente invasivos, con el fin de conseguir cicatrices más pequeñas y menos visibles. Procedimientos como la tiroidectomía convencional solían ser una fuente de preocupación estética entre los pacientes, por lo que se optó por el abordaje transoral, el cual no deja una cicatriz visible ⁽¹⁾.

La tiroidectomía endoscópica transoral por abordaje vestibular (TOETVA, por sus siglas en inglés) es una técnica mínimamente invasiva empleada para el tratamiento de enfermedades tiroideas, con la que se busca disminuir las complicaciones estéticas presentes en el abordaje convencional abierto. Tuvo su origen en el 2002 con procedimientos realizados en cadáveres, pero recién en el 2014 comenzaron a reportarse los resultados de los primeros protocolos clínicos en los que se probó esta nueva técnica ^(2,3); en México, se implementó a partir del 2017 ⁽⁴⁾. Esta técnica fue propuesta, introducida y aplicada en diferentes países como Tailandia, Corea del Sur, India, China, Singapur, Taiwán, Estados Unidos, México, Japón, Ecuador e Italia ^(3, 18, 27-30).

Se demostró que es segura y factible, con una duración quirúrgica razonable y puntuaciones mínimas de dolor ⁽¹⁶⁾. Asimismo, los procedimientos endoscópicos de tiroides conducen gradualmente a un progreso quirúrgico que mejora la calidad de vida perioperatoria: la incisión cervical mínimamente invasiva y las técnicas video asistidas mejoran el curso posoperatorio, el acceso extracervical logra una excelente estética ⁽¹⁸⁻²⁶⁾.

El hallazgo de un nódulo tiroideo es una de las principales razones por las que se indica la tiroidectomía total o parcial, ya que este procedimiento es diagnóstico y marca la pauta para el manejo posterior ⁽⁵⁾. La TOETVA es un procedimiento realizado en pacientes con indicaciones específicas que incluyen el tamaño del tumor, las comorbilidades, la edad del paciente, las cirugías previas en cuello, entre otras ⁽⁵⁾. Es importante la selección adecuada de pacientes para disminuir la probabilidad de conversión por complicaciones transoperatorias prevenibles, así como la elección

adecuada del tipo de abordaje laparoscópico en caso de realizar dicho procedimiento ⁽⁶⁾. Existen distintos tipos de abordaje laparoscópico: el vestibular, el axilar y el retroauricular. Los dos últimos presentan una herida más grande y visible, por lo que se ha optado por aumentar la frecuencia de abordaje transoral vestibular y se han obtenido resultados favorables en cuanto a la discreción de la cicatriz. Además, se ha demostrado que con esta técnica se visualiza mejor la anatomía para garantizar que no haya daños durante el procedimiento (siempre que sea aplicado por un equipo quirúrgico capacitado), ya que no hay necesidad de exponer otras estructuras importantes, como el esófago y las arterias carótidas ⁽⁷⁾.

Una de las complicaciones transoperatorias del abordaje vestibular más comunes es la hemorragia, considerada como de alto riesgo para conversión de cirugía abierta, seguida en frecuencia por las lesiones del nervio laríngeo recurrente (NLR) y del nervio laríngeo superior ⁽⁸⁾. En cuanto a las complicaciones posoperatorias, las principales fueron la parálisis transitoria o permanente del NLR, la hipocalcemia, la formación de un hematoma o un seroma (colecciones que se presentan más comúnmente debido a la disección amplia de los tejidos) y el enfisema subcutáneo, que aparece dentro de las primeras horas del evento quirúrgico (complicación esperada por la aplicación de gas para la creación de una neumocavidad, cuya resolución se da dentro de las primeras 48 h posoperatorias) ^(8,9). El riesgo de conversión de cirugía abierta es inminente debido al espacio tan pequeño que se genera a pesar de la infusión de CO₂ a baja presión para la formación de la neumocavidad, a lo cual se agrega la dificultad al momento de visualizar las estructuras anatómicas; sin embargo, estudios previos muestran una tasa baja de conversión de cirugía y de complicaciones trans- y posoperatorias, lo que estaría relacionado con la experiencia y habilidad del cirujano ^(1,5,10). Respecto a este último punto, actualmente se establecen de 10 a 12 procedimientos endoscópicos realizados para lograr una curva de aprendizaje óptima en la que el cirujano se familiarice con la técnica y consiga la habilidad para mejorar los resultados posoperatorios,

disminuir la tasa de conversión a procedimiento abierto, así como evitar las complicaciones trans- y posoperatorias ⁽¹¹⁾. Para los cuidados preoperatorios, es importante tomar en cuenta los estudios de imagen de cuello (ultrasonido), la laringoscopia y el cuidado dental, ya que el manejo integral del paciente previo a la cirugía evitará complicaciones posteriores; en el manejo posoperatorio, se recomienda uso de antibiótico por 5-7 días, seguimiento por el cirujano, el endocrinólogo y el anestesiólogo, vigilancia de la voz y masaje en el labio inferior, la barbilla y el cuello, con el fin de disminuir colecciones en tejidos blandos ⁽¹²⁾.

El objetivo del presente estudio fue revisar las tiroidectomías parciales y totales realizadas en el Hospital Central del Estado de Chihuahua, con el propósito de describir la técnica quirúrgica por abordaje vestibular y compararla con el abordaje abierto convencional. Se evaluaron la evolución posquirúrgica, las posibles complicaciones transoperatorias y los resultados, con la finalidad de determinar qué tratamiento representa una mejor opción para los pacientes con indicación de tiroidectomía que abarque los ámbitos estéticos, quirúrgicos y patológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, con un diseño de tipo serie de casos, de 10 pacientes a las que se les realizaron tiroidectomías totales o parciales, con técnica endoscópica y por cirugía abierta convencional, durante el periodo de marzo del 2018 a marzo del 2019 en el Hospital Central del Estado de Chihuahua.

Variables y mediciones

Se incluyeron datos demográficos de las pacientes (edad e índice de masa corporal [IMC]), indicación de cirugía (incluye tamaño de tumoración por ultrasonido), antecedentes quirúrgicos y comorbilidades, tiempo quirúrgico en horas para los procedimientos abierto y

endoscópico, número de procedimientos que requirieron conversión, tiempo de estancia hospitalaria, resultado histopatológico de las biopsias transoperatoria y definitiva y complicaciones posoperatorias inmediatas y tardías específicas de ambos procedimientos. Para la aplicación de la técnica, se coloca a la paciente en posición supina y se le administra anestesia general; luego, se posiciona el cuello en hiperextensión, se desinfecta la cavidad oral con hipoclorito y se procede a realizar una incisión de 1,5 a 2,0 cm de manera horizontal al final del frenillo para colocar el trocar de 10 mm y dos incisiones laterales más. Se coloca un trocar de 5 mm, se infiltra con solución salina y epinefrina 1:400:00 y se coloca una aguja de Veress. Se insufla la cavidad con CO₂ a 5-6 mmHg, se disecciona a través del espacio avascular hasta el polo tiroideo superior, se cortan los vasos tiroideos superiores y se realiza una hemostasia preservando el NLS; después, se retrae medialmente la tiroides y se cortan los vasos medios e inferiores, se introduce la endobolsa y se extrae una muestra por el trocar central. Si es necesario, la pieza se envía a biopsia transoperatoria, sino se continúa con el mismo procedimiento en el lado contralateral. Durante la cirugía endoscópica, se realiza la disección con LigaSure y pinza Maryland.

Análisis estadístico

Se obtuvo una muestra total de 10 pacientes; 5 (50 %) de ellos se sometieron a cirugía abierta y 5 (50 %), a cirugía endoscópica transoral. Todas las pacientes fueron mujeres, con una media de 46 años y un IMC promedio de 32,4. En cuanto al tiempo quirúrgico requerido para cada procedimiento, en el grupo de cirugía abierta se obtuvo un promedio de 1,5 h, mientras que en cirugía endoscópica fue de 1,2, diferencia que, desde el punto de vista estadístico, no es significativa. En cuanto a los días de estancia hospitalaria (EH), se obtuvo en promedio 5,4 en el grupo del procedimiento abierto y 2 en el de la cirugía endoscópica (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre los procedimientos quirúrgicos

	Abierto	Endoscópico
Género (femenino)	5	5
Edad media (años)	46	46
IMC promedio	32,4	32,4
Número de pacientes	5 (50,00 %)	5 (50,00 %)
Tiempo quirúrgico (horas)	1,5	1,2
Estancia hospitalaria (días)	5,4	2
Complicaciones transoperatorias	0	2
Complicaciones posoperatorias	1	1
Conversión a procedimiento abierto		2
Dolor posoperatorio	4	2

Consideraciones éticas

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre publicación de datos de pacientes. Asimismo, este estudio contó con la aprobación del Comité de ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria.

RESULTADOS

Se encontró una complicación posquirúrgica en el grupo de cirugía abierta, representada por un estado de hipocalcemia

por lesión de la glándula paratiroides; mientras que, en el grupo de cirugía endoscópica, dos de los procedimientos tuvieron que convertirse a cirugías abiertas debido a que ambas pacientes presentaron hemorragia durante el evento. Una de las pacientes sometidas al procedimiento endoscópico desarrolló un seroma que se resolvió mediante un drenaje. En total, los procedimientos realizados fueron tres tiroidectomías totales, cuatro hemitiroidectomías derechas y tres hemitiroidectomías izquierdas. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la lesión de tipo adenomatosa y el carcinoma papilar (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados histopatológicos de cada procedimiento

Abierto	Pacientes (n.º)	Endoscópico	Pacientes (n.º)
Inflamación folicular	1	Adenoma tiroideo	1
Lesión adenomatosa	1	Lesión adenomatosa	1
Carcinoma folicular	1	Carcinoma papilar	1
Carcinoma papilar	1	Sin resultado	2
Sin resultado	1		

DISCUSIÓN

El abordaje transoral ha tenido mejoras importantes en los últimos tiempos, así como muy buenos resultados estéticos. Anuwong et al. reportaron que la técnica TOETVA permitió al cirujano ofrecer esta alternativa quirúrgica en los pacientes que cumplían con los criterios para su indicación, la cual muestra evidencia de sus beneficios estéticos sobre los que brinda la cirugía abierta convencional ⁽¹⁾. Una tiroidectomía abierta deja una cicatriz notable en la región anterior del cuello, lo que se considera preocupante, especialmente entre las mujeres jóvenes ⁽¹⁷⁾.

En el presente estudio, las pacientes sometidas al procedimiento por abordaje endoscópico y que no se convirtieron a cirugías abiertas quedaron satisfechas con los resultados estéticos, pues no quedó evidencia de alguna cicatriz visible. En el estudio de Tae et al., en el que se compararon las técnicas robóticas frente a las endoscópicas, se determinó que la mayoría de sus participantes estaban satisfechos con el resultado del procedimiento ⁽¹³⁾.

En esta investigación se pudo analizar el tiempo quirúrgico. Según estudios en los que se compara el abordaje vestibular y el abordaje abierto, el tiempo quirúrgico resulta ser menor para el procedimiento endoscópico. En el estudio de cohortes de Russell et al. se encontró una media de 188 minutos de tiempo quirúrgico para la técnica TOETVA ⁽¹⁴⁾; en el mismo estudio de Tae et al. se obtuvo un tiempo quirúrgico promedio de 172 minutos ⁽¹³⁾. Anuwong et al. reportaron una duración media de 60 minutos en su revisión de 425 pacientes sometidos a este procedimiento ⁽¹⁾, y en el reporte de Sun et al., 100 pacientes fueron

sometidos al procedimiento endoscópico transoral y registraron un tiempo promedio de 148 minutos en el evento quirúrgico ⁽¹⁵⁾. En la presente revisión, se encontró que el tiempo promedio con el abordaje endoscópico fue de 1,2 h. Tomando en cuenta el estudio de Anuwong et al., consideramos que nuestro tiempo quirúrgico se encuentra dentro de los rangos aceptables ⁽¹⁾.

Wang et al. realizaron un estudio donde aplicaron la TOETVA a 24 pacientes, cuya estancia hospitalaria promedio fue de 5 días ⁽²⁾, mientras que el metaanálisis realizado por Chen et al., en 2018 en China, reportó que el promedio de la EH de pacientes fue de 2-4 días ⁽⁸⁾. En el presente estudio el promedio de la EH fue de dos días, similar a los resultados de estudios previos. En la investigación de Navarra et al., en Italia, la dieta comenzó el primer día del posoperatorio; la deambulación, a las cuatro horas de egresado de recuperación, así como el vendaje compresivo dentro de las primeras 12-24 h, lo que resultó adecuado para disminuir el tiempo de hospitalización, y repercutió directamente en la economía del paciente ⁽¹²⁾.

Un aspecto importante que se demostró es que, según la literatura, existen características específicas para la selección del paciente para el procedimiento endoscópico. El informe de Zhang et al. menciona los requisitos que debe reunir un candidato que desea someterse a una tiroidectomía endoscópica por abordaje vestibular, entre los cuales figuran la presencia de un nódulo tiroideo no complicado, el no presentar obesidad, que el cuello no sea muy corto, una clasificación de ASA (American Society of

Anesthesiologists) de 1, el no tener contraindicación para una intubación nasotraqueal y la realización de un examen laríngeo preoperatorio ⁽⁵⁾. En este estudio se ejecutó un escrutinio de los pacientes para evitar complicaciones durante el procedimiento debido a la obesidad.

Tras la comparación de los procedimientos, se observaron complicaciones: formación de un seroma en el posoperatorio, que fue resuelto mediante su drenaje, y sangrado transoperatorio, por lo que dos de los procedimientos se convirtieron a cirugías abiertas. En el estudio de Chen et al., el procedimiento TOETVA se asoció con complicaciones, como un mayor tiempo quirúrgico, una EH más prolongada y lesión del NLR. Además, mencionan que, con respecto a otras complicaciones como el sangrado transoperatorio, la hipocalcemia y la formación de seromas, no había diferencias entre la TOETVA y el abordaje abierto ⁽⁸⁾; sin embargo, nuestras pacientes no presentaron lesión del NLR, aumento en los tiempos quirúrgicos o de EH ni dificultades respiratorias con la aplicación de la neumocavidad. Bakkar et al. señalaron que, de los cinco pacientes de su estudio, todos desarrollaron enfisema subcutáneo por la aplicación de CO₂, sin embargo, ninguna de nuestras pacientes tuvo esta complicación ⁽⁹⁾.

Queda descrito en esta serie de casos que, al compararse los procedimientos realizados en el Hospital Central del Estado de Chihuahua, en México, con los procedimientos realizados en los hospitales de Estados Unidos, China e Italia, se presentan características similares en el tiempo quirúrgico, la EH y en el tipo de complicaciones presentadas, por lo que dicho abordaje presenta una opción viable para su implementación, teniendo en cuenta las indicaciones específicas del procedimiento.

En conclusión, se encontró que el procedimiento TOETVA se asocia con menor frecuencia de dolor posoperatorio, es seguro y presenta la ventaja de no dejar cicatriz visible. La limitación principal del estudio fue el tamaño de la muestra por ser un estudio unicéntrico, por lo tanto, sería recomendable realizar un estudio comparativo en un tamaño de muestra más grande y en la que se tenga una mejor documentación y seguimiento de los casos.

Agradecimiento: Al equipo de trabajo que contribuyó a la elaboración de este trabajo.

Contribuciones de los autores: LBES desarrolló la concepción y diseño del estudio; IAADLR participó en la búsqueda de los expedientes clínicos y el diseño del estudio. Además, JLMC, BADC y MSMP colaboraron con la redacción del manuscrito y creación de la estructura. Por último, LARC y MRS contribuyeron con la búsqueda de información y redacción del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh Q-Y. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *JAMA Surg* [Internet]. 2018;153(1):21-7.
2. Wang C, Zhai H, Liu W, Li J, Yang J, Hu Y, et al. Thyroidectomy: a novel endoscopic oral vestibular approach. *Surgery* [Internet]. 2014;155(1):33-8.
3. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J Surg* [Internet]. 2016;40(3):491-7.
4. Pérez-Soto RH, Ponce de León-Ballesteros G, Montalvo-Hernández J, Sierra-Salazar M, Pantoja Millán JP, Herrera-Hernández MF, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy by vestibular approach—Initial experience and comparative analysis in the First Reported Mexican Cohort. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [Internet]. 2019;29(12):1526-31.
5. Zhang D, Park D, Sun H, Anuwong A, Tufano R, Kim HY, et al. Indications, benefits and risks of transoral thyroidectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;33(4):101280.
6. Cohen O, Zornitzki T, Yarkoni TR, Lahav Y, Schindel D, Halperin D, et al. Follow-up of large thyroid nodules without surgery: patient selection and long-term outcomes. *Head Neck* [Internet]. 2019;41(6):1696-702.
7. Russell JO, Clark J, Noureldine SI, Anuwong A, Al Khadem MG, Yub Kim H, et al. Transoral thyroidectomy and parathyroidectomy - A North American series of robotic and endoscopic transoral approaches to the central neck. *Oral Oncol* [Internet]. 2017;71:75-80.
8. Chen C, Huang S, Huang A, Jia Y, Wang J, Mao M, et al. Total endoscopic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2018;14:2349-61.
9. Bakkar S, Al Hyari M, Naghawi M, Corsini C, Miccoli P. Transoral thyroidectomy: a viable surgical option with unprecedented complications—a case series. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2018;41(7):809-13.
10. Zhang D, Fu Y, Dionigi G, Pontin A, Caruso E, Antonella P, et al. Human cadaveric model for studying the preservation of mental nerve during transoral endoscopic thyroidectomy. *Surg Radiol Anat* [Internet]. 2020;42(1):55-62.
11. Razavi CR, Vasiliou E, Tufano RP, Russell JO. Learning curve for transoral endoscopic thyroid lobectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2018;159(4):625-9.
12. Navarra G, Bartolo V, Rizzo AG, Marullo M, Cancellieri A, Catalfamo A, et al. Pre-and post-operative patient care for transoral thyroidectomy. *Ann Thyroid* [Internet]. 2018;3:3.
13. Tae K, Lee DW, Song CM, Ji YB, Park JH, Kim DS, et al. Early experience of transoral thyroidectomy: comparison of robotic and endoscopic procedures. *Head Neck* [Internet]. 2019;41(3):730-8.
14. Russell JO, Razavi CR, Al Khadem MG, Lopez M, Saraf S, Prescott JD, et al. Anterior cervical incision-sparing thyroidectomy: comparing retroauricular and transoral approaches. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* [Internet]. 2018;3(5):409-14.
15. Sun H, Zheng H, Wang X, Zeng Q, Wang P, Wang Y. Comparison of

Tiroidectomías endoscópicas transorales por abordaje vestibular en el Hospital Central del Estado de Chihuahua

transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach, total endoscopic thyroidectomy via areola approach, and conventional open thyroidectomy: a retrospective analysis of safety, trauma, and feasibility of central neck dissection in the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Surg Endosc* [Internet]. 2020;34(1):268-74.

16. Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Ketwong K, Kim HY, Dionigi G, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc* [Internet]. 2018;32(1):456-65.
17. Shan L, Liu J. A systemic review of transoral thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [Internet] 2018;28(3):135-8.
18. Dionigi G, Bacuzzi A, Lavazza M, Inversini D, Boni L, Rausei S, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy: preliminary experience in Italy. *Updates Surg* [Internet]. 2017;69(2):225-34.
19. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, Barellini L. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2004;199(2):243-8.
20. Tan CT, Cheah WK, Delbridge L. "Scarless" (in the Neck) endoscopic thyroidectomy (SET): an evidence-based review of published techniques. *World J Surg* [Internet]. 2008;32(7):1349-57.
21. Yeung GH. Endoscopic thyroid surgery today: a diversity of surgical strategies. *Thyroid* [Internet]. 2002;12(8):703-6.
22. Duh QY. Presidential Address: minimally invasive endocrine surgery--standard of treatment or hype? *Surgery* [Internet]. 2003;134(6):849-57.
23. Henry JF. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2008;393(5):621-6.
24. Ng JWT. Minimally invasive surgery or minimal-incision thyroidectomy? *Arch Surg* [Internet]. 2004;139(7):802.
25. Cunningham SC. Minimally accurate nomenclature. *Surg Endosc* [Internet]. 2006;20(6):998.
26. Cuschieri A. "A rose by any other name..." Minimal access or minimally invasive surgery? *Surg Endosc* [Internet]. 1992;6(5):214.
27. Clark JH, Kim HY, Richmon JD. Transoral robotic thyroid surgery. *Gland Surg* [Internet]. 2015;4(5):429-34.
28. Lee HY, Richmon JD, Walvekar RR, Holsinger C, Kim HY. Robotic transoral periosteal thyroidectomy (TOPOT): experience in two cadavers. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [Internet]. 2015;25(2):139-42.
29. Lee HY, You JY, Woo SU, Son GS, Lee JB, Bae JW, et al. Transoral periosteal thyroidectomy: cadaver to human. *Surg Endosc* [Internet]. 2015;29(4):898-904.
30. Lee HY, Hwang SB, Ahn KM, Lee JB, Bae JW, Kim HY. The safety of transoral periosteal thyroidectomy: results of Swine models. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [Internet]. 2014;24(5):312-7.

Correspondencia:

Luis Bernardo Enriquez-Sánchez

Dirección: Calle Rosales, Roma Sur, C. P. 31350, Chihuahua, México.

Teléfono: (614) 180 0800

Correo electrónico: investigationhcu@gmail.com

Recibido: 19 de enero de 2024

Evaluado: 10 de febrero de 2024

Aprobado: 16 de febrero de 2024

© 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 iD

Luis Bernardo Enriquez-Sánchez  <https://orcid.org/0000-0001-9143-3626>

Irving Alejandro Aponte-de la Rosa  <https://orcid.org/0009-0008-0381-9798>

José Luis Martínez Córdova  <https://orcid.org/0009-0004-2626-8897>

Bryan Alejandro Duarte Contreras  <https://orcid.org/0009-0008-4075-4196>

Manuel Sebastián Mendoza Prieto  <https://orcid.org/0009-0006-1843-4570>

Luisa Alejandra Robles Cisneros  <https://orcid.org/0009-0004-1086-0490>

Myriam Ramos Segovia  <https://orcid.org/0009-0003-1968-203X>

Javier Antero Guevara  <https://orcid.org/0000-0001-7538-6794>

Investigación científica suramericana sobre el uso de toxina botulínica en cirugía plástica: análisis bibliométrico sobre artículos indexados en Scopus

Oscar Darío Fuentes-Zamudio ^{1,a}; Tatiana Caterine Martínez-Daza ^{2,a}; Luz Amparo Ceballos-Madrid ^{3,a}; Vanessa Becerra-Becerra ^{4,a}; Sergio Antonio Barahona-Botache ^{5,a}; Jacobo Senen Solano-Duran ^{6,a}; Leydy Silvana Casanova-Chacon ^{7,a}; Jhon Mike Romero-Madera ^{8,a}; María Alejandra Angarita-Marzola ^{9,a}; Yelson Alejandro Picón-Jaimes* ^{10,a,b,c}

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evolución científica del uso de la toxina botulínica en cirugía plástica en América Latina.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio bibliométrico transversal utilizando Scopus como fuente de datos. Se ejecutó un análisis visual y bibliométrico, y se generaron cálculos métricos para evaluar la evolución, características generales e impacto de la evidencia latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. Para este análisis se utilizó el paquete bibliometrix en R.

Resultados: Se incluyeron 34 documentos publicados entre 2002 y 2023. El 70,5 % (n = 24) fueron artículos originales y el 23,5 %, revisiones (n = 8). Se identificó una colaboración internacional del 32,3 %. Los cuatro autores más prolíficos procedían de Colombia y Brasil, quienes publicaron únicamente dos documentos cada uno. Brasil (n = 20) es el país más prolífico, seguido de Chile (n = 5), Argentina (n = 4) y Colombia (n = 4). En cuanto a las tendencias de investigación, se encontró que la calidad de vida, los rellenos dérmicos, el ácido hialurónico y las arrugas son los subtemas más relacionados con el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica en América Latina. Básicamente, hay cinco nichos de líneas de investigación asociadas, relacionados con síntomas y procedimientos estéticos, complicaciones cosméticas y calidad de vida. El grado de desarrollo de los temas depende esencialmente de las intervenciones estéticas. El análisis de correspondencia múltiple basado en las palabras clave de los autores reveló que el seguimiento de pacientes, el estudio de cohortes, la evaluación de riesgos, la evaluación de resultados, el rejuvenecimiento y los adultos son los elementos que complementan principalmente los subtemas de base.

Conclusiones: Se ha identificado un crecimiento lento con una producción e impacto bajos en los últimos 20 años de investigación latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. La investigación se ha centrado en estudios clínicos relacionados con la evaluación de resultados clínicos, calidad de vida y técnicas estéticas. Brasil lidera la investigación en la región y mantiene una fuerte red de colaboración intercontinental.

Palabras clave: Toxinas Botulínicas; Cirugía Plástica; Investigación; Publicaciones; América Latina (Fuente: DeCS BIREME).

South American scientific research on the use of botulinum toxin in plastic surgery: a bibliometric analysis of articles indexed in Scopus

ABSTRACT

Objective: To analyze the scientific evolution of botulinum toxin usage in plastic surgery in Latin America.

Materials and methods: A cross-sectional bibliometric study was conducted using Scopus as the data source. Visual and bibliometric analyses were performed, and metrics were generated to evaluate the evolution, general characteristics and impact of the Latin American evidence on the use of botulinum toxin in plastic surgery. The bibliometrix R-package was

1 Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

2 Universidad de Buenos Aires, Departamento de Cirugía Plástica. Buenos Aires, Argentina.

3 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

4 Universidad Industrial de Santander, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

5 Universidad Surcolombiana, Facultad de Medicina. Neiva, Colombia.

6 Corporación Universitaria Remington, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

7 Fundación Universitaria San Martín, Departamento de Medicina. Pasto, Colombia.

8 Universidad del Sinú, Departamento de Medicina. Montería, Colombia.

9 Universidad Libre, Departamento de Medicina. Barranquilla, Colombia.

10 Universidad Ramon Llull, Fac Ciències Salut Blanquerna. Barcelona, España.

^a Médico general; ^b magister en Epidemiología y Salud Pública; ^c Ph. D. en Salud, Bienestar y Bioética.

*Autor correspondiente.

utilized for this analysis.

Results: The study included 34 documents published between 2002 and 2023, out of which 70.5 % ($n = 24$) were original articles and 23.5 % ($n = 8$) were reviews. International collaboration was identified in 32.3 % of the cases. The four most prolific authors were from Colombia and Brazil, each having published only two documents. Brazil ($n = 20$) was the most prolific country, followed by Chile ($n = 5$), Argentina ($n = 4$) and Colombia ($n = 4$). Regarding research trends, it was found that quality of life, dermal fillers, hyaluronic acid and wrinkles were the subtopics most related to the use of botulinum toxin in plastic surgery in Latin America. There were basically five associated research lines related to symptoms and aesthetic procedures, cosmetic complications and quality of life. The degree of development of the topics essentially depended on aesthetic interventions. Multiple correspondence analysis based on authors' keywords revealed that patient follow-up, cohort studies, risk assessment, outcome evaluation, rejuvenation and adults are elements that primarily complement the base subtopics.

Conclusions: Slow growth with low production and impact has been identified in Latin American research on the use of botulinum toxin in plastic surgery over the last 20 years. This research has focused on clinical studies related to clinical outcome assessment, quality of life and aesthetic techniques. Brazil leads research in the region and maintains a strong network of intercontinental collaboration.

Keywords: Botulinum Toxins; Surgery, Plastic; Research; Publications; Latin America (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Con el tiempo, con el avance de la investigación y la tecnología en cirugía plástica, se ha propuesto la aplicación de técnicas inicialmente limitadas a intervenciones estéticas⁽¹⁾. Sin embargo, debido a los novedosos mecanismos farmacológicos de ciertos medicamentos y las propiedades celulares de tejidos específicos, se hizo posible obtener beneficios adicionales de técnicas tradicionales^(2,3). Un ejemplo de esto es la toxina botulínica, también conocida como bótox. Tradicionalmente, el bótox se usaba exclusivamente para manejar arrugas o líneas faciales y de otras partes del cuerpo. Sin embargo, su uso en otras intervenciones, como la aplicación directa al tejido muscular durante procedimientos reconstructivos y quirúrgicos plásticos, ha mostrado ciertos beneficios en términos de tiempo de recuperación y otros resultados⁽⁴⁾.

Así, el continuo avance de la investigación e innovación utilizando neurotoxinas para ciertas condiciones podría proporcionar respuestas a algunos problemas no resueltos en medicina⁽⁵⁻⁸⁾. No obstante, actualmente no existe ningún estudio sobre el pluralismo, tendencias o patrones de investigación con respecto a la toxina botulínica. En algunas regiones, parece haber evidencia limitada, como en el caso de América Latina, donde la evolución científica de este tema nunca se ha analizado. Con el fin de proporcionar una visión novedosa y actualizada de las brechas históricas y tendencias en la investigación sobre el uso del bótox, el objetivo de este estudio fue analizar la evolución científica del uso de la toxina botulínica en cirugía plástica en América Latina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio bibliométrico utilizando la base

de datos Scopus como fuente. Previamente, se han discutido las razones por las cuales se ha seleccionado esta base de datos e índice de citas^(9,10). Es importante destacar que, hasta el momento, Scopus cuenta con el mayor volumen de literatura revisada por pares a nivel global.

Variables y mediciones

Se diseñó y estructuró una búsqueda basada en los términos de encabezados de materia médica (MeSH) para identificar publicaciones relacionadas con el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. Después de una prueba piloto, se utilizó la siguiente búsqueda: TITLE-ABS-KEY ("Botulinum Toxin") OR TITLE-ABS-KEY ("Botulinum Neurotoxins") OR TITLE-ABS-KEY ("Clostridium botulinum Toxins") OR TITLE-ABS-KEY ("Botulinum Neurotoxin") OR TITLE-ABS-KEY (Botulin) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Plastic Surgery Procedure") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Plastic Surgical Procedure") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Esthetic Surgical Procedure") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Esthetic Reconstructive Surgical Procedure") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Reconstructive Surgical Procedure") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Cosmetic Surgical Procedure") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Cosmetic Reconstructive Surgery") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Cosmetic Reconstructive Surgical Procedures") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH ("Plastic Surgery") AND AFFILCOUNTRY (Antigua AND Barbuda) OR AFFILCOUNTRY (Argentina) OR AFFILCOUNTRY (Bahamas) OR AFFILCOUNTRY (Barbados) OR AFFILCOUNTRY (Belice) OR AFFILCOUNTRY (Bolivia) OR AFFILCOUNTRY (Brazil) OR AFFILCOUNTRY (Chile) OR AFFILCOUNTRY (Colombia) OR AFFILCOUNTRY (Costa AND Rica) OR AFFILCOUNTRY (Cuba) OR AFFILCOUNTRY (Dominicana) OR AFFILCOUNTRY (Ecuador) OR AFFILCOUNTRY (El AND Salvador) OR AFFILCOUNTRY (Grenada) OR AFFILCOUNTRY (Guatemala) OR AFFILCOUNTRY (Guyana) OR AFFILCOUNTRY (Haiti) OR

AFFILCOUNTRY (Honduras) OR AFFILCOUNTRY (Jamaica) OR AFFILCOUNTRY (Mexico) OR AFFILCOUNTRY (Nicaragua) OR AFFILCOUNTRY (Panama) OR AFFILCOUNTRY (Paraguay) OR AFFILCOUNTRY (Peru) OR AFFILCOUNTRY (Dominican AND Republic) OR AFFILCOUNTRY (Saint AND Lucia) OR AFFILCOUNTRY (Suriname) OR AFFILCOUNTRY (Trinidad AND Tobago) OR AFFILCOUNTRY (Uruguay) OR AFFILCOUNTRY (Venezuela).

Como criterios de inclusión, se consideró cualquier documento revisado por pares publicado en una revista científica, donde se pudiera identificar explícitamente que el objetivo del estudio se relacionara con el uso de la toxina botulínica en el área de cirugía plástica. Las exclusiones abarcaron resúmenes de conferencias, erratas, libros, capítulos de libros, entre otros, que no siguieron el proceso regular de revisión por pares. La búsqueda se realizó el 30 de enero del 2024, con resultados filtrados por las etiquetas "humanos" y "revistas". Dado el carácter histórico del análisis, no se definió un marco temporal específico para la inclusión de artículos.

Datos relacionados con los dominios de citación, información bibliográfica, resumen y palabras clave se exportaron en formato CSV para revisión manual y estandarización de datos en Microsoft Office Excel 2016. Cuatro autores llevaron a cabo la revisión y eliminaron los documentos no relacionados con el tema, para lo cual se basaron en el título, el resumen y las palabras clave. Posteriormente, estos autores revisaron nuevamente los datos para evitar discrepancias en el análisis. En el caso de la tipología del manuscrito, se agruparon de la siguiente manera: artículos originales (incluyendo cualquier diseño observacional o experimental con datos primarios o reanálisis de datos), revisiones (incluyendo revisiones narrativas, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, revisiones paraguas y revisiones exploratorias), reportes de caso (incluyendo tanto series como casos individuales) y correspondencias (incluyendo cartas al editor, comentarios, editoriales, correspondencias y otras tipologías de manuscritos cortos que comparten estructura y propósito).

Se llevó a cabo un análisis descriptivo y caracterización de la

producción científica. Se utilizaron métricas como el índice h, índice g y el índice m para medir el impacto de autores, instituciones y países. Las definiciones y especificaciones para el uso de estas métricas en estudios bibliométricos se han descrito previamente ⁽¹¹⁾. Los cálculos de frecuencia y porcentaje se realizaron utilizando Microsoft Office Excel 2016.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis visual y bibliométrico. Se generaron cálculos métricos para evaluar la evolución, características generales e impacto de la evidencia latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. Para este análisis se utilizó el paquete bibliometrix en R, que permite el cálculo de indicadores cuantitativos centométricos y la visualización de resultados (versión 4.3.1) ⁽¹²⁾. Sinónimos, errores, plurales y variantes fueron agrupados cuidadosamente utilizando un tesoro para homogeneizar el análisis. En consecuencia, las palabras clave, autores e instituciones fueron estandarizados.

Consideraciones éticas

Este estudio no requirió la aprobación de un comité de ética, considerando que no implicaba investigación en seres humanos, modelos biológicos ni el uso de expedientes médicos.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 34 artículos—siguiendo la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión—, publicados entre 2002 y 2023. De estos, el 52,90 % (n = 18) eran artículos originales, seguidos por revisiones (44,11 %; n = 15). Se identificó una colaboración internacional del 32,30 %, con una edad promedio del artículo de aproximadamente 10 años y un crecimiento anual de producción del 3,30 % (Tabla 1). Se identificó un total de 103 autores, de los cuales el 95,10 % solo ha publicado un artículo según la Ley de Lotka. Desde el 2002, ha habido un crecimiento fluctuante de la producción científica, y se considera que el 2013 fue el año más prolífico, con cinco artículos publicados. Algo similar sucede con el patrón de citas, aunque se observa un declive notable desde 2008 (Figura 1 A y B).

Tabla 1. Características iniciales de la investigación latinoamericana sobre el uso de toxina botulínica en cirugía plástica (N = 34)

	n	%
Tipo de artículo		
Investigación original	18	52,90
Revisión	15	44,11
Correspondencia*	1	2,99

Investigación científica suramericana sobre el uso de toxina botulínica en cirugía plástica: análisis bibliométrico sobre artículos indexados en Scopus

	n	%
Diseño de estudio		
Serie de casos	1	2,99
Revisión narrativa	15	44,11
Longitudinal	4	11,96
Experimental	1	2,99
Ensayo clínico	1	2,99
Corte transversal	10	28,98
Caso reporte	1	2,99
Carta al editor	1	2,99
Autores		
Autorías	103	-
Autores con artículos en autoría solitaria (N = 103)	4	3,88
Colaboración		
Artículos con un solo autor	4	-
Coautorías por artículo (promedio)	3,20	-
Coautoría internacional	-	32,30
Palabras clave	127	-
Revistas	23	-
Promedio de edad de artículos (años)	9,94	-
Promedio de citaciones por artículo	17,70	-
Crecimiento anual	-	3,36

* Incluye cartas al director, editoriales, comentarios, etc.

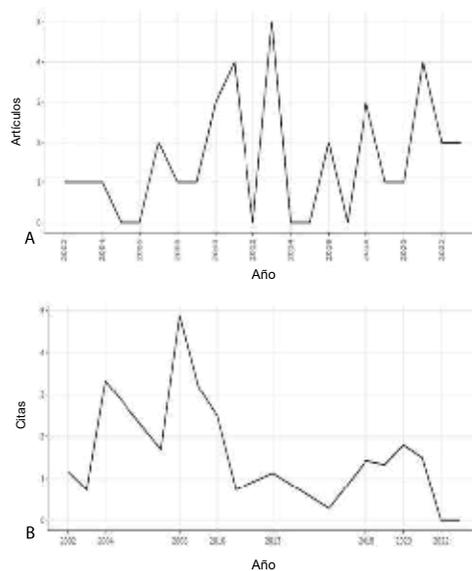


Figura 1. Evolución de la investigación latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. A. Producción científica anual desde 2002 hasta 2023. B. Promedio del número de citas recibidas por artículo por año.

Al analizar la evolución científica de este tema, se encontró que los cuatro autores más prolíficos provienen de Colombia (Roxana Cobo) y Brasil (Marcus Castro Ferreira, Alessandra Salles y George Kroumpouzos), quienes han publicado únicamente dos documentos. Los autores de otros países han publicado solo un documento. Estos autores tienen métricas de impacto bajas, debido al número de artículos

que poseen. Al mismo tiempo, la institución más prolífica en la región es la Universidade de São Paulo (Brasil), con un total de seis artículos publicados, seguida por la Universidad de Chile (Chile), con tres documentos. Brasil (n = 20) es el país más prolífico, seguido por Chile (n = 5), Argentina (n = 4) y Colombia (n = 4) (Tabla 2).

Tabla 2. Métrica de afiliaciones y países latinoamericanos más prolíficos en investigación sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica

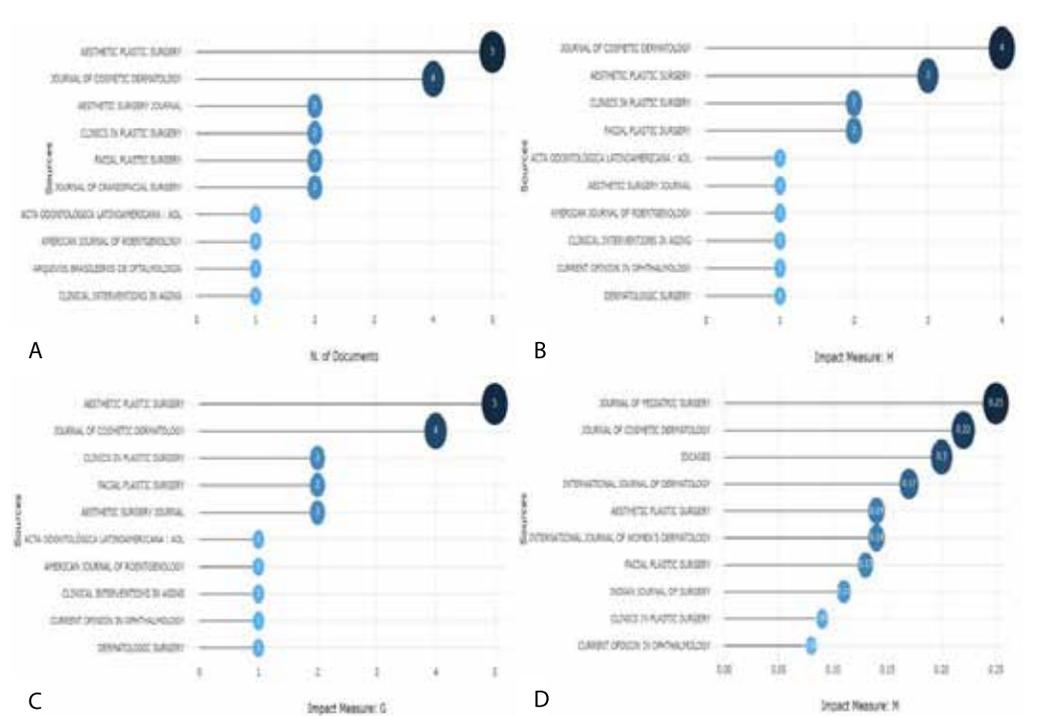
Afiliación	Documentos publicados a lo largo del tiempo				Total de artículos	Índice h	País
	2002-2006	2007-2011	2012-2016	2017-2023			
Universidade de São Paulo	2	2	0	2	6	5	Brasil
Universidad de Chile	0	3	0	0	3	3	Chile

País	Documentos publicados a lo largo del tiempo				Total de artículos *	Índice h
	2002-2006	2007-2011	2012-2016	2017-2023		
Brasil	3	4	4	9	20	9
Chile	0	1	2	2	5	3
Argentina	0	2	2	0	4	3
Colombia	0	2	2	0	4	3

*La producción se contabilizó individualmente. Por lo tanto, un documento podría haberse contabilizado varias veces en función de la colaboración internacional.

En cuanto a la caracterización de las revistas que han publicado esta producción, se encontró que la revista *Aesthetic Plastic Surgery* ha publicado el mayor número de documentos (n = 5), y esta misma revista ha compilado la

mayoría de las citas (152). Sin embargo, debido al volumen de producción limitado, el impacto alcanzado ha sido bajo, especialmente liderado por el *Journal of Cosmetic Dermatology* (índice-h = 4) (Figura 2 A - F).



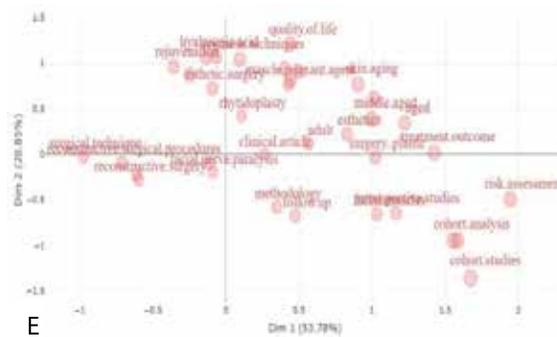


Figura 3. Tendencias, coocurrencia de temas y grado de desarrollo de temas sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. A. Nube de palabras clave que se emplean con mayor frecuencia. B. Coocurrencia de palabras clave. C. Coocurrencia de títulos. D. Mapa temático sobre el grado de desarrollo de los temas estudiados. E. Análisis de correspondencia múltiple basado en palabras clave.

Se identificó una red regional de colaboración en investigación liderada por Brasil, que cuenta con una fuerte colaboración de los Estados Unidos y de países de Europa

y Asia. De manera similar, otros países como Colombia, Argentina y Chile destacan por colaborar, principalmente, con países en la misma región (Figura 4).

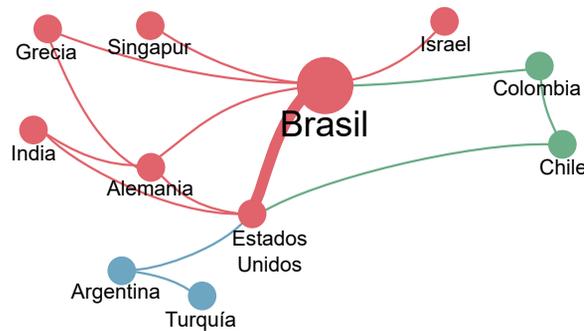


Figura 4. Red de colaboración entre países relacionada con la investigación latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica

Finalmente, entre los documentos de la región con el mayor número de citas se encuentran: 1) "The minimal approach: an innovation in facial cosmetic procedures" (publicado en *Aesthetic Plastic Surgery*, 2004, 70 citaciones, DOI: 10.1007/s00266-004-0037-1); 2) "Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin" (publicado en *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2007, 59 citaciones, DOI: 10.1111/j.1473-2165.2007.00289.x); y 3) "Botulinum toxin injection in long-standing facial paralysis patients: Improvement of facial symmetry observed up to 6 months" (publicado en *Aesthetic Plastic Surgery*, 2009, 51 citaciones, DOI: 10.1007/s00266-009-9337-9).

Para evaluar la relevancia de la investigación latinoamericana en comparación con la investigación global sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica, se eliminaron los filtros por país, lo que resultó en un total de 678 documentos, de los cuales los países más prolíficos fueron los Estados Unidos (n = 302), el Reino Unido (n = 47)

y Alemania (n = 40). Por lo tanto, la producción científica latinoamericana corresponde solo al 5,01 % de la producción global.

DISCUSIÓN

Este estudio proporcionó, por primera vez, una visión general de la investigación latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica, una herramienta que está ganando cada vez más relevancia en la práctica quirúrgica y estética, no solo en cirugía plástica, sino también en otras especialidades que complementan sus resultados con esta herramienta. Con los avances en las ciencias biomédicas y quirúrgicas, se han implementado técnicas innovadoras para la aplicación de la toxina botulínica, no solo en la piel, sino también en otros órganos, con fines de regeneración y mejora de la plasticidad orgánica⁽¹³⁻¹⁸⁾.

Investigación científica suramericana sobre el uso de toxina botulínica en cirugía plástica: análisis bibliométrico sobre artículos indexados en Scopus

Entre los resultados que ayudan a comprender la evolución y los patrones de interés en la investigación latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica, se encuentra que el crecimiento ha sido lento en los últimos 20 años, con una frecuencia baja de publicaciones y citas. Sin embargo, existe una colaboración internacional de más del 30,00 %. Para determinar posibles causas, es necesario realizar un análisis de metainvestigación que evalúe los determinantes de calidad y sesgos de investigación ⁽¹⁹⁻²³⁾, la ausencia de financiación o colaboración sólida, los déficits en infraestructura o bases de datos de alta calidad, o variables relacionadas con el tiempo y la formación de investigadores en cirugía plástica. Es esencial destacar que se encontró un patrón predominante de investigación clínica, a pesar de las recientes evidencias novedosas sobre el descubrimiento y prueba de biomarcadores para resultados y pronósticos en cirugía plástica y otras especialidades ⁽¹⁸⁾.

En comparación con otras especialidades quirúrgicas ⁽⁹⁾, el impacto y la frecuencia de publicación son muy bajos en cirugía plástica. El predominio de evidencia clínica también respalda la ausencia de líneas de investigación e investigadores en ciencias básicas, traslacionales y aplicadas en cirugía plástica en América Latina. Brasil, al igual que en otras especialidades médicas, lidera la investigación en la región ⁽²⁴⁾. Sin embargo, resulta interesante encontrar que no existen estudios que hayan evaluado la utilidad de las técnicas o las herramientas en cirugía plástica desde una perspectiva de investigación distinta a la clínica.

Como aspecto novedoso, se observaron nichos y patrones de tendencia en la investigación. La cirugía plástica ha sido tradicionalmente concebida como cirugía estética, a pesar de su alcance mucho más amplio. Por lo tanto, la presencia de términos como calidad de vida y ácido hialurónico en estas publicaciones podría explicarse, ya que están estrechamente relacionados con intervenciones estéticas. Estos resultados deben utilizarse para reevaluar las necesidades en cirugía plástica en la región y diseñar una hoja de ruta de investigación basada en las necesidades y prioridades de salud de la especialidad ^(25,26). Además, pueden ayudar a identificar brechas existentes en la evidencia y avanzar en el diseño de estudios más complejos que aborden problemas de investigación de nivel superior ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Por ejemplo, la frecuencia de estudios experimentales fue baja y podrían hacerse esfuerzos para fomentar este campo.

El fortalecimiento de la colaboración interinstitucional nacional, regional e internacional podría ser una posible solución a las limitaciones inherentes de la región, como se describió anteriormente ^(30,31). A diferencia de Brasil, pocos países latinoamericanos participan en alguna forma de colaboración, lo que explica por qué la producción latinoamericana representa solo el 5 % de la investigación mundial sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía

plástica. Por lo tanto, se puede concluir que, aunque ha crecido gradualmente, no ha seguido proporcionalmente la tendencia global.

En cuanto a las limitaciones, cabe destacar que se utilizó una única base de datos, Scopus, que, en comparación con PubMed y Web of Sciences, indexa un mayor número de publicaciones de América Latina. Además, existe un sesgo inherente en los metadatos registrados en la base de datos. Sin embargo, la estandarización y la revisión manual reducen el margen de errores.

En conclusión, se ha identificado un crecimiento lento con una producción e impacto bajos en los últimos 20 años de investigación latinoamericana sobre el uso de la toxina botulínica en cirugía plástica. Esta investigación se ha centrado principalmente en estudios clínicos relacionados con la evaluación de resultados clínicos, calidad de vida y técnicas estéticas. Brasil lidera la investigación en la región y cuenta con una red fuerte de colaboración intercontinental.

Contribuciones de los autores: ODFZ, TCMD, LACM, VBB y SABB han contribuido de manera similar en la idea original, el diseño del estudio, la recolección y análisis de la bibliografía, la redacción del borrador, la redacción del artículo y la aprobación de la versión final. JSSD, LSCC, JMRM, MAAM y YAPJ han participado en la concepción y diseño del artículo, el análisis e interpretación de datos, la redacción del artículo, la revisión crítica del artículo y la aprobación de la versión final.

Fuentes de financiación: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society of Plastic Surgeons. Botulinum toxin [Internet]. American Society of Plastic Surgeons: Illinois. Disponible en: <https://www.plasticsurgery.org/cosmetic-procedures/botulinum-toxin#:~:text=Injections%20of%20botulinum%20toxin%20block,unwanted%20facial%20wrinkles%20or%20appearance>
2. Freeman MD, Margulies IG, Sanati-Mehrizy P, Burish N, Taub PJ. Nonaesthetic applications for botulinum toxin in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(1):157-70.
3. Noland ME, Lalonde DH, Yee GJ, Rohrich RJ. Current uses of botulinum neurotoxins in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3):519e-530e.
4. Yu Y, Sun J, Shen Z, Lin X, Xu J. Auxiliary usage of botulinum toxin A in plastic surgery in China. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2020; 19(5):1021-1028.
5. Noland ME, Morris SF. Botulinum toxin treatment in Plastic Surgery. En: Jabbari B. *Botulinum Toxin Treatment in Surgery, Dentistry, and Veterinary Medicine.* Connecticut: Springer Publishing Group; 2020. 247-267.

6. Monheit G. Neurotoxins: Current concepts in cosmetic use on the face and Neck--Upper face (Glabella, Forehead, and Crow's Feet). *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015;136(5):72-75.
7. Erickson BP, Lee WW, Cohen J, Grunebaum LD. The role of neurotoxins in the periorbital and midfacial areas. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2015;23(2):243-55.
8. Safeek RH, Aslami Z, Azad CL. The role of plastic surgery in addressing the global burden of disease: plastic surgery and the sustainable development goals. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2023;11(5):90.
9. Lozada-Martinez ID, Visconti-Lopez FJ, Marrugo-Ortiz AC, Ealo-Cardona CI, Camacho-Pérez D, Picón-Jaimes YA. Research and publication trends in pediatric surgery in Latin America: a bibliometric and visual analysis from 2012 to 2021. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2023;58(10):2012-2019.
10. Yubo S, Ramayah T, Hongmei L, Yifan Z, Wenhui W. Analysing the current status, hotspots, and future trends of technology management: Using the WoS and scopus database. *Heliyon* [Internet]. 2023;9(9):e19922.
11. Rousseau R, Egghe L, Guns R. *Becoming Metric-Wise: a bibliometric guide for researchers*. United Kingdom: Chandos Publishing; 2018.
12. Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: an R-Tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr* [Internet]. 2017;11(4):959-75.
13. Klochkova OA, Kurenkov AL. Priorities and goals of botulinum toxin a treatment in cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* [Internet]. 2019;119(2):118-124
14. Pellett S, Yaksh TL, Ramachandran R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2015;7(11):4519-63.
15. Pirio Richardson S, Altenmüller E, Alter K, Alterman RL, Chen R, Frucht S, et al. Research priorities in limb and task-specific dystonias. *Front Neurol* [Internet]. 2017;8:170.
16. Wong C. The effect of botulinum toxin-A on chronic muscle-related pain in cerebral palsy. *Front Neurol* [Internet]. 2022;13:936625.
17. Ip AH, Phadke CP, Boulias C, Ismail F, Mills PB. Practice patterns of physicians using adjunct therapies with botulinum toxin injection for spasticity: a Canadian multicenter cross-sectional survey. *PM R* [Internet]. 2021;13(4):372-78.
18. Yao D, O'Flynn LC, Simonyan K. DystoniaBoTXNet: novel neural network biomarker of botulinum toxin efficacy in isolated dystonia. *Ann Neurol* [Internet]. 2023;93(3):460-71.
19. Lozada-Martinez ID, Ealo-Cardona CI, Marrugo-Ortiz AC, Picón-Jaimes YA, Cabrera-Vargas LF, Narvaez-Rojas AR. Meta-research studies in surgery: a field that should be encouraged to assess and improve the quality of surgical evidence. *Int J Surg* [Internet]. 2023;109(6):1823-4.
20. Lozada-Martinez ID, Lozada-Martinez LM, Fiorillo-Moreno O. Leiden manifesto and evidence-based research: are the appropriate standards being used for the correct evaluation of pluralism, gaps and relevance in medical research? *J R Coll Physicians Edinb* [Internet]. 2024;54(1):4-6.
21. Ioannidis JPA. Meta-research: the art of getting it wrong. *Res Synth Methods* [Internet]. 2010;1(3-4):169-84.
22. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: evaluation and improvement of research methods and practices. *PLoS Biol* [Internet]. 2015;13(10):e1002264.
23. Ioannidis JPA. Meta-research: why research on research matters. *PLoS Biol* [Internet]. 2018;16(3):e2005468.
24. Lozada-Martinez ID, Lozada-Martinez LM, Cabarcas-Martinez A, Ruiz-Gutierrez FK, Aristizabal Vanegas JG, Amoroch Lozada KJ, et al. Historical evolution of cancer genomics research in Latin America: a comprehensive visual and bibliometric analysis until 2023. *Front Genet* [Internet]. 2024;15:1327243.
25. Lee A, Higginbotham G, Davies P, Young A. Research priority setting in plastic and reconstructive surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2023;76:148-59.
26. Eaves FF 3rd, Rohrich RJ, Sykes JM. Taking evidence-based plastic surgery to the next level: report of the second summit on evidence-based plastic surgery. *JAMA Facial Plast Surg* [Internet]. 2013;15(4):314-20.
27. Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Navales G, Villasis-Keever MÁ. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2018;65(2):178-86.
28. Knight KL. Study/experimental/research design: much more than statistics. *J Athl Train* [Internet]. 2010;45(1):98-100.
29. Lee WJ. Research, plastic surgery, and archives of plastic surgery. *Arch Plast Surg* [Internet]. 2017;44(5):359-60.
30. Cheng F, Ma Y, Uzzi B, Loscalzo J. Importance of scientific collaboration in contemporary drug discovery and development: a detailed network analysis. *BMC Biol* [Internet]. 2020;18(1):138.
31. Chiang G, Umbuzeiro G, Lo Nostro F. Latin America: Knowledge diversity for a sustainable future. *Integr Environ Assess Manag* [Internet]. 2023;19(3):613-14.

Correspondencia:

Yelson Alejandro Picón-Jaimes

Dirección: Fac Ciències Salut Blanquerna, Universidad Ramon Llul. Barcelona, España.

Teléfono: +34 645 685 460

Correo electrónico: colmedsurg.center@gmail.com

Recibido: 22 de abril de 2024

Evaluado: 29 de mayo de 2024

Aprobado: 5 de junio de 2024

© 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 iD

Oscar Darío Fuentes-Zamudio <https://orcid.org/0009-0005-1783-3214>
Tatiana Caterine Martínez-Daza <https://orcid.org/0009-0009-2424-1638>
Luz Amparo Ceballos-Madrid <https://orcid.org/0009-0008-4129-7361>
Vanessa Becerra-Becerra <https://orcid.org/0009-0009-0399-3208>
Sergio Antonio Barahona-Botache <https://orcid.org/0000-0003-3973-2324>
Jacobo Senen Solano-Duran <https://orcid.org/0009-0006-5702-4179>
Leydy Silvana Casanova-Chacon <https://orcid.org/0009-0005-7799-1396>
Jhon Mike Romero-Madera <https://orcid.org/0000-0003-3153-7743>
María Alejandra Angarita-Marzola <https://orcid.org/0009-0003-2075-2306>
Yelson Alejandro Picón-Jaimes <https://orcid.org/0000-0002-7498-5346>

Cirugía de rinoplastia con injerto de punta nasal de silicona tallada realizada en una clínica de Lima, Perú en el 2022

Enrique Antonio Chau Ramos* ^{1,a,b}

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la estabilidad de la punta nasal en el tiempo con el uso de silicona tallada en pacientes con déficit de estabilidad de la punta nasal, rinoplastia estética previa y manipulación del tabique nasal.

Materiales y métodos: Estudio de intervención, analítico, descriptivo, donde se empleó la técnica de reconstrucción de estabilización de punta nasal. Se realizó en una clínica privada en la ciudad de Lima-Perú durante el año 2022. Se tomaron en cuenta 22 casos de pacientes, cuyas edades fluctuaban entre 30 y 55 años, quienes presentaron inestabilidad de punta, rinoplastia previa y tabique nasal manipulado, sin comorbilidades. Los pacientes fueron evaluados en el primer, tercer y sexto mes y al año tras la reconstrucción y estabilización de la punta nasal. Se realizó un muestreo no probabilístico. No se trabajó con una muestra, ya que se consideró el total de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. A todos los participantes se les realizó la técnica quirúrgica con silicona tallada.

Resultados: Con la técnica quirúrgica empleada utilizando silicona tallada, se observó menor sangrado y menos hematomas. En la revisión, al año de la cirugía, se evidenció que la técnica mantuvo características similares en el tiempo, tanto en la alineación como en la altura de la punta nasal; se evidenció un caso de extrusión de la lámina de silicona como complicación luego de traumatismo por caída de un paciente.

Conclusiones: La silicona tiene una gran aceptación como material utilizado para el perfilamiento facial, con un amplio uso en la rinoplastia. En nuestro estudio se ha demostrado que el soporte de la punta nasal que brinda es perdurable en el tiempo. Esta es una alternativa viable en rinoplastias que no cuenten con cartilago autólogo o en las que se busque una alternativa al uso del cartilago costal. La silicona, al ser un material sintético disponible, fácilmente moldeable y que no se reabsorbe, es una alternativa útil que acorta el tiempo operatorio y mantiene la proyección de punta.

Palabras clave: Procedimientos Quirúrgicos Nasales; Rinoplastia; Cavidad Nasal; Cirugía Reconstructiva (Fuente: DeCS BIREME).

Rhinoplasty surgery with carved silicone nasal tip graft performed at a clinic in Lima, Peru, in 2022

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the stability of the nasal tip over time with the use of carved silicone among patients with nasal tip stability deficit, previous aesthetic rhinoplasty and manipulation of the nasal septum.

Materials and methods: A descriptive, analytical, interventional study using the nasal tip stabilization reconstruction technique performed at a private clinic in the city of Lima, Peru, in 2022. The study included 22 cases of patients between the ages of 30 and 55 with tip instability, previous rhinoplasty and manipulated nasal septum, without comorbidities. The patients were evaluated in the first, third and sixth months and one year after the reconstruction and stabilization of the nasal tip. Non-probabilistic sampling was performed. No sample was used, since the total number of patients who met the inclusion criteria were included. All the participants underwent the surgical technique with carved silicone.

Results: With the surgical technique using carved silicone, less bleeding and less bruising were observed. In the follow-up one year after surgery, the technique maintained similar characteristics over time, in both alignment and height of the nasal tip. One case of extrusion of the silicone sheet was evidenced as a complication following trauma caused by a patient's fall.

Conclusions: Silicone is widely accepted as a material employed for facial contouring with extended use in rhinoplasty. Our study demonstrated that it provides long-lasting support for the nasal tip. It is a viable alternative in rhinoplasties

1 Clínica Internacional. Lima, Perú.

^a Cirujano plástico, magíster en Cirugía Plástica y Reconstructiva, doctor en Medicina.

^b Miembro titular de la Unidad de Cirugía Plástica de la Sociedad Peruana de Cirugía Plástica Reconstructiva.

*Autor corresponsal.

that do not have autologous cartilage or where the use of costal cartilage is sought. Silicon, being a readily available synthetic material that is easily moldable and does not reabsorb, is a useful alternative that shortens operating time and maintains tip projection.

Keywords: Nasal Surgical Procedures; Rhinoplasty; Nasal Cavity; Surgery, Plastic (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La punta nasal es una unidad fisiológica móvil que posee como soporte la combinación de tejido óseo, cartilaginoso y blando; es altamente modificada en su forma por la musculatura facial. Al ser la porción más proyectada de la nariz, constituye una de las subunidades estéticas con mayor importancia al momento de la reconstrucción. Los cambios realizados determinan, en gran medida, la cantidad y la dirección del flujo de aire que entra a las fosas nasales. Al estar relacionada con las válvulas nasales, cualquier alteración del área transversal podría afectar el flujo de aire hacia el árbol respiratorio ^(1,2).

La estabilización de la punta nasal constituye un reto para el cirujano plástico cuando se encuentra frente a un paciente con escaso o inadecuado cartilago cuadrangular, con cartilagos costales calcificados o deseos de no poseer una cicatriz en el tórax, producto de la extracción de cartilago costal que le pueda servir para reestructurar la nariz. Actualmente, los avances científicos en injertos aloplásticos (silicona, polietileno poroso, politetrafluoroetileno e hidroxiapatita) en el diseño de implantes facilitan al cirujano diferentes posibilidades para la reconstrucción nasal. Diversos estudios han demostrado el bajo porcentaje de complicaciones de estos materiales, de los cuales la silicona es uno de ellos. Su uso está extendido en el ámbito médico, y es uno de los materiales elegidos mayormente por los cirujanos plásticos, ya que ofrece resultados prolongados ^(3,4).

La silicona tiene una gran aceptación como material utilizado para el perfilamiento facial desde hace más de cinco décadas, con un amplio uso en la rinoplastia. Se emplea para el aumento de dorso, especialmente en territorio asiático, donde se prefiere el uso de injertos de silicona en comparación con un tejido autólogo como soporte nasal ⁽⁵⁾.

La silicona es un material sólido elástico, no degradable, no poroso, moldeable y autoclavable, usado en tejidos blandos por ser poco reactivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El estudio es de tipo descriptivo, analítico, longitudinal y de intervención, y fue desarrollado en una clínica privada

en la ciudad de Lima, Perú, durante el año 2022. Se contó con la participación de 22 pacientes de ambos sexos, cuyas edades fluctuaban entre 30 y 55 años, quienes procedían de la Unidad de Cirugía Plástica, entre enero del 2021 y enero del 2022. Fueron recibidos por consultorio con antecedente de rinoplastia previa con inestabilidad de punta y tabique nasal manipulado, sin comorbilidades. Se realizó un muestreo no probabilístico. No se trabajó con muestra, ya que se consideró el total de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. A todos los participantes se les realizó la técnica quirúrgica con silicona tallada ^(8,9).

Variables y mediciones

La altura de la punta nasal se obtuvo con la ayuda de una regla y un compás Caliper. La medición de la altura comprendía desde el punto subnasal hasta el punto más proyectado de la punta nasal.

La importancia del estudio radica en evaluar la estabilidad de la punta nasal utilizando silicona tallada al primer, tercer, sexto, noveno mes y al año del procedimiento, asimismo, identificar posibles complicaciones.

Análisis estadístico

Al efectuar la significancia estadística comparando la medición basal con uno, tres, seis y doce meses de seguimiento, los cambios fueron altamente significativos ($p < 0,001$). Se constató que la técnica mantiene las mismas características en el tiempo ^(6,7). De los 22 pacientes evaluados, uno presentó extrusión de la lámina de silicona como complicación.

Consideraciones éticas

El trabajo de investigación cumplió con los aspectos éticos de beneficencia, justicia y no maleficencia. Se respetó la confidencialidad de los pacientes a través de un consentimiento informado, donde autorizaron y confirmaron su participación antes de la intervención. La investigación cuenta con los permisos del Comité de Ética de la Clínica.

RESULTADOS

Se visualiza una paciente de 40 años que fue sometida a una rinoplastia secundaria con injerto de silicona utilizado como soporte punta y expansor cartilaginoso (Figura 1).



Figura 1. Resultados quirúrgicos en la paciente tras la rinoplastia secundaria con injerto de silicona utilizado como soporte punta y expansor cartilaginoso

Además, se presenta el caso de una paciente de 45 años a quien se le realizó una rinoplastia secundaria con injerto de silicona utilizado como soporte de punta y expansor cartilaginoso. Se procedió a tallar las láminas de silicona en una tablilla milimetrada con el fin de obtener dos expansores septales y un soporte de punta. Los primeros tuvieron las siguientes medidas: longitud de 3-4 cm, ancho de 4 mm, espesor de 2 mm. El soporte de punta contó con las siguientes medidas: longitud de 3-4 cm, ancho de 4 mm, espesor de 2 mm. Cabe señalar que las medidas son aproximadas debido a que se toma en cuenta el fenotipo de piel de cada paciente al momento de tallar la silicona. Como siguiente paso, se realizó una incisión en "V" tipo "Cadillac" a nivel de la unión labiocolumelar, con extremo cuidado para no lesionar la crura media. Con la ayuda de ganchos de piel muy finos se realizó el levantamiento del colgajo cutáneo más grueso posible, progresando de abajo hacia arriba a medida que se expone la punta y el dorso. Luego, se realizó la resección

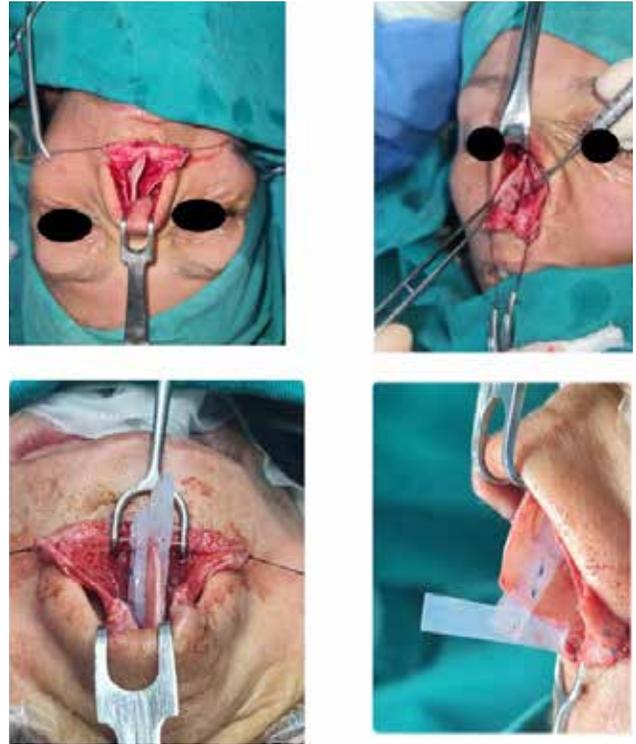


Figura 2. Incisión en "V" tipo "Cadillac" a nivel de la unión labiocolumelar

de la giba cartilaginosa y ósea, y se dejó expuesto el cartílago cuadrangular (Figura 2).

Finalmente, una vez que se tuvieron los neodomos formados, se colocaron los dos expansores septales y el soporte de la punta para luego fijarlos con polipropileno 6-0. En algunos casos, es necesario desarticular el cartílago septal y posicionarlo *de novo* para corregir la desviación.

A continuación, se presenta el caso de un paciente de 30 años que fue sometido a una rinoplastia secundaria con injerto de silicona, utilizado como soporte de punta y expansor cartilaginoso. Aquí, los expansores septales fueron cubiertos completamente por la mucosa y el soporte de punta se colocó en el espacio intercrural. En todo momento, se verificó la integridad de la mucosa nasal. Pevio al cierre, se revisó que la piel se encontrara lo menos tensionada para proceder a suturar (Figura 3).

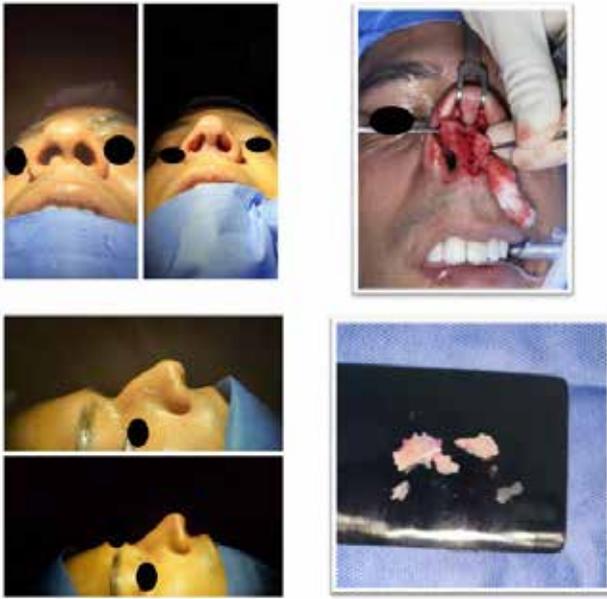


Figura 3. Técnica de rinoplastia secundaria con injerto de silicona en paciente de 30 años

En el tiempo establecido en el estudio se realizaron 22 rinoplastias estéticas y funcionales. Con la técnica quirúrgica empleada, se evidenció una cantidad mínima de sangrado que no duró más de unos minutos, una vez que se aplicó presión y una compresa fría. Los hematomas desaparecieron en menos de una semana después de la operación, que es el momento en el que se realizó la cita control (Tabla 1).

Se percibió un primer cambio relativo (25 % de participantes) en las evaluaciones de los tres meses. Se apreció que el descenso de la punta nasal fue casi imperceptible en la armonía facial; fue más homogénea estéticamente. Los controles de la técnica se realizaron al primer, tercer, sexto y décimo segundo mes, donde se efectuaron mediciones para verificar que no hubiese cambios ^(11,12).

Tabla 1. Medición de la altura nasal y su evolución en el tiempo: resumen de casos

		PRE	POST OPERATORIO			
		Antes de operar (mm)	1 mes (mm)	3 meses (mm)	6 meses (mm)	12 meses (mm)
1	PUNTA	33	31	31	31	29
2	PUNTA	42	41	41	41	40
3	PUNTA	45	43	43	43	41
4	PUNTA	35	37	37	37	37
5	PUNTA	31	28	28	28	28
6	PUNTA	45	43	43	43	42
7	PUNTA	39	37	37	37	36
8	PUNTA	32	30	30	30	30
9	PUNTA	36	34	34	34	34
10	PUNTA	46	44	44	43	42
11	PUNTA	45	43	42	42	42
12	PUNTA	34	31	31	31	30
13	PUNTA	40	37	37	37	36
14	PUNTA	41	39	39	39	38
15	PUNTA	35	33	33	33	31
16	PUNTA	42	39	39	39	38
17	PUNTA	34	32	32	32	30
18	PUNTA	43	40	40	40	41
19	PUNTA	40	37	37	37	37
20	PUNTA	45	43	43	43	43
21	PUNTA	33	31	31	31	30
22	PUNTA	47	45	45	45	44

Cirugía de rinoplastia con injerto de punta nasal de silicona tallada realizada en una clínica de Lima, Perú en el 2022

En las Tablas 1 y 2, se observan las variaciones en los promedios de altura nasal al realizar el seguimiento respectivo por meses. El grupo de pacientes empezó con una altura promedio 39,23 mm antes de la operación y

luego de 12 meses de seguimiento, el promedio disminuyó a 36,32 mm. Al realizar la significancia estadística comparando la medición basal con 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, los cambios fueron altamente significativos ($p < 0,001$).

Tabla 2. Evolución de la altura de la punta nasal

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación	p
Antes de operación (mm)	22	31	47	39,23	5,218	0,000
1 mes (mm)	22	28	45	37,18	5,243	0,000
3 meses (mm)	22	28	45	37,14	5,194	0,000
6 meses (mm)	22	28	45	37,09	5,135	0,000
12 meses (mm)	22	28	44	36,32	5,259	0,000

Se evidenció que la técnica mantiene las mismas características en el tiempo. De los 22 pacientes evaluados, uno presentó extrusión luego del traumatismo (caída accidental) de la lámina de silicona como complicación, por ello, la solución fue retirar el implante nasal de silicona (13,14).

Se demostró que la silicona se usa en casos seleccionados de cirugía de extensión, con la ventaja de ser moldeable con calor, tallable y biocompatible; además, las piezas pueden ser suturadas o atornilladas cuando sea necesario. Su dureza equivale al hueso esponjoso a temperatura ambiente, con habilidades termoplásticas o moldeables fácilmente tras sumergirse en solución salina a altas temperaturas. Asimismo, cuenta con una óptima fijación en el tejido en crecimiento hacia el hueso subyacente al implantarse en el bolsillo subperióstico (15-17).

La rinoplastia con déficit de cartílago es un tema complejo y técnicamente desafiante, sin embargo, en un buen porcentaje de casos, la mejora estética y funcional con el uso de silicona tallada perdura en el tiempo. Los injertos son tejidos que se utilizan para sustituir estructuras perdidas o defectuosas y corregir la estética y la función nasal (6,18).

DISCUSIÓN

El injerto autólogo de cartílago costal se ha usado por años para dar proyección y estabilidad a la punta nasal por las características que presenta, entre ellas la biocompatibilidad y su baja tasa de rechazo y extrusión. Por las razones mencionadas, se han investigado alternativas que puedan emplearse para dar estabilidad a la punta nasal y que esta se sostenga en el tiempo, de las cuales una de ellas es la silicona. Este material posee las propiedades necesarias para brindar el soporte adecuado a la punta, más aún si se trata de una nariz poco proyectada y con una piel gruesa, características frecuentes en nuestro

medio (19-21).

En su estudio, Erlich M, et al. refieren que el aumento nasal con silicona es seguro y efectivo cuando se utiliza para incrementar moderadamente la altura nasal. Además, no reporta asociación con infecciones. Es importante resaltar que recomiendan moldear la silicona dependiendo del fenotipo de piel para reducir el riesgo de extrusión. El presente estudio contó con participantes de piel gruesa, por lo que las complicaciones presentadas fueron mínimas (22).

Hak D, et al. demostraron que los implantes provocan una calcificación capsular a largo plazo, posiblemente provocando cambios morfológicos (26). En nuestro estudio, un participante presentó cambios morfológicos producidos por la extrusión de la lámina de silicona, que ocasionaron la disminución de la altura nasal y la retracción de mucosa circundante. Se resalta la importancia de mantener cubiertas en su totalidad las láminas de silicona, ya sea por mucosa o por el tejido adyacente, y generar mínima tensión en la piel. Por el tiempo evaluado, no se presentaron características morfológicas atribuidas a la contracción capsular de la lámina de silicona, que suele presentarse entre los cinco y seis años (23).

En conclusión, el injerto autólogo de cartílago costal se ha usado por años para brindar proyección y estabilidad a la punta nasal por sus características, entre ellas la biocompatibilidad y su baja tasa de rechazo y extrusión. Por las razones mencionadas, se han investigado alternativas que puedan usarse para dar estabilidad a la punta nasal y que esta se sostenga en el tiempo, una de ellas es la silicona. Este material posee las propiedades necesarias para brindar el soporte adecuado a la punta, más aún si se trata de una nariz poco proyectada y con una piel gruesa, frecuente en nuestro medio (24,25).

El soporte de la punta nasal es perdurable en el tiempo con el uso de silicona tallada, resulta ser una opción

viable en pacientes que no cuenten con cartilago autólogo o se busque una alternativa al uso de cartilago costal. La elección del material utilizado para la proyección de punta estará influenciada por la necesidad y las condiciones del paciente, y la experiencia del cirujano ^(26,27).

La silicona, al ser un material sintético disponible, fácilmente moldeable y que no se reabsorbe, es una alternativa útil que acorta el tiempo operatorio y mantiene la proyección de punta. Todos los materiales utilizados como estructura en la rinoplastia cuentan con beneficios particulares. Continúan los esfuerzos en identificar el injerto aloplástico ideal para su empleo en la rinoplastia de aumento ^(28,29).

Contribuciones de los autores: El autor fue el encargado de desarrollar, ejecutar y revisar el artículo de investigación.

Fuentes de financiamiento: El autor financió el artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lozano Ruiz EA, Malagón Hidalgo HO, Pérez Dosal MR. Revisión sistemática de modelos de entrenamiento en rinoplastia. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2019;45(3):285-94.
- Abarca A, Naser Alfredo G, Pardo JJ. Aplicaciones de materiales aloplásticos en rinoplastia. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2010;70:259-64.
- Morena Serna M, Barberá MT. Cirugía plástica y reconstructiva facial [Internet]. España: Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, 2012. Disponible en: <https://seorl.net/PDF/ponencias%20oficiales/2012%20Cirug%C3%ADa%20pl%C3%A1stica%20y%20reconstructiva%20facial.pdf>
- Olsoff Pagovich PJ, Ochoa Gómez JR, Cedillo Ley MP, Valle Aguilar CF, Cárdenas Salomón CM. Reconstrucción nasal con materiales autólogos y aloplásticos. *An Med (Mex)* [Internet]. 2009;54(1):32-9.
- Alvo A. Rinoplastia y rinoseptoplastia funcional: Mejorando la función nasal más allá de la cirugía del tabique y los cornetes nasales. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2020;80(3):360-6.
- Vallarta-Rodríguez A, Chávez-Orsorio FD, Rojas-García P, González-Alvarado C, Vallarta-Compeán S. Rinoplastia funcional y estética, fusionando conceptos. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2018;44(4).
- Canto Vidal B, Canto Vigil T. Rinoplastia en la nariz mestiza y negroide: una preocupación de todos. *Medisur* [Internet]. 2010;8(1):26-31.
- Colombo C, Gutierrez A, Aponte C. Manejo de la proyección de la punta nasal con injerto autólogo tipo extensor septal caudal. Seguimiento a un año. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2018;44(4):363-75.
- Soria JH, Conde GC, Tuero A, Cachay-Velásquez H. Abordaje de la punta nasal problemática. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2013;39(4):333-9.
- Shubailat G. Secondary Rhinoplasty. *IJPS* [Internet]. 2008;41(3):80-7.
- Frame JD. New concepts in nasal tip rhinoplasty. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2021;33(1):71-82.
- Perkins S, Patel A. Endonasal suture techniques in tip rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2009;17(1):41-54.
- Sabry H, Salem I, Ghozlan NA, Zedan AA. Evaluation of different techniques in management of secondary rhinoplasty cases. *Clin Case Studi Rep* [Internet]. 2020;3(1):1-4.
- Casanueva FL. Injertos de punta nasal en rinoplastia primaria. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2016;76(1):21-30.
- Deva A, Merten S, Chang L. Silicone in nasal augmentation rhinoplasty: a decade of clinical experience. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1998;102(4):1230-7.
- Koen I, Kadir S. Measurement of preoperative and postoperative nasal tip projection and rotation. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. 2006;8(6):411-5.
- Rohrich RJ, Kurkjian TJ, Hoxworth RE, Stephan PJ, Mojallal A. The effect of columellar strut graft on nasal tip position in primary rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012;130(4):926-32.
- Gálvez Chávez JC. Rinoplastia abierta, experiencias en el Hospital Clínicquirúrgico Hermanos Ameijeiras (1977-2005). *Rev Cubana Cir* [Internet]. 2005;44(4):12.
- Canto VB, Viera DÁ, Aguilar CD, Aguilar Colina D, Mesa BR, Gil EO. Resultados de rinoplastia abierta en pacientes portadores de deformidades nasales. *Medisur* [Internet]. 2017;15(1):126-33.
- Mottura A, Cremona P. Rinoplastia estética primaria cerrada. Revisiones durante tres años. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2020;46(3):283-9.
- Turrubiates Calcaneo EM, Revilla Macías DA, Vera Domínguez J, Telles Galicia DM, Marín Méndez H, Gómez Brito E. Análisis costo-efectividad de la rinoplastia y rinoseptoplastia con anestesia local en el Hospital Central Militar. *Rev Sanid Militar Mex* [Internet]. 2009;63(2):47-55.
- Erllich Mark A, Parhiscar A. Nasal Dorsal Augmentation with silicone implants. *Facial Plast Surg* [Internet]. 2003;19(4):325-30.
- Jung DH, Kim BR, Choi JY, Rho YS, Park HJ, Han WW. Gross and pathologic analysis of long-term silicone implants inserted into the human body for augmentation rhinoplasty: 221 revision cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;19(7):1997-2003.
- Farfán J, Cubillos J, Parentini F, Fernández F. Rinoplastia de preservación dorsal, una nueva filosofía: Experiencia en el Hospital Naval Almirante Nef. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2022;82(1):33-40.
- Patel PN, Abdelwahab M, Most SP. A review and modification of dorsal preservation rhinoplasty techniques. *Facial Plast Surg Aesthet Med* [Internet]. 2020;22(2):71-9.
- Lohuis PJFM, Hakim S, Duivesteijn W, Knobbe A, Tasman AJ. Benefits of a short, practical questionnaire to measure subjective perception of nasal appearance after aesthetic rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2013;132(6):913e-923e.
- Lavareda-Santana MA, Verdezoto-Gaibor KJ. Reducción de base nasal con disección subperióstica de tercio medio en rinoplastia primaria. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2023;49(1):25-34.
- Rodríguez-Camps S. Rinoplastia leporina en paciente adulto: reconstrucción base nasal. Caso clínico. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2021;47(4):383-8.
- Mottura A, Cremona P. Rinoplastia estética primaria cerrada. Revisiones durante tres años. *Cir plást iberolatinoam* [Internet]. 2020;46(3):283-9.

Cirugía de rinoplastia con injerto de punta nasal de silicona tallada
realizada en una clínica de Lima, Perú en el 2022

Correspondencia:

Enrique Antonio Chau Ramos

Dirección: Av. Javier Prado Oeste 1351, dpto.1304.

San Isidro, Lima.

Teléfono: + 51 948 029 959

Correo electrónico: eachaur@gmail.com.

Recibido: 19 de junio de 2023

Evaluado: 22 de diciembre de 2023

Aprobado: 23 de febrero de 2024

© 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 iD

Enrique Antonio Chau Ramos

 <https://orcid.org/0000-0003-1482-2614>

Enfermedades tipo influenza en el sistema de salud peruano

Walter Enrique Prudencio León* ^{1,2,a,b}; María Verónica Changan Rodríguez ^{1,c}

RESUMEN

Objetivo: Determinar el comportamiento y evaluar las tendencias de atención médica de las enfermedades tipo influenza (ETI) dentro del sistema de salud peruano durante el periodo 2018-2022.

Materiales y métodos: Estudio de tipo observacional, de diseño descriptivo y retrospectivo, el cual analizó el comportamiento de las atenciones por enfermedades tipo influenza en el Perú. Para ello se utilizó la base de datos abierta de la Superintendencia Nacional de Salud (Susalud). Las variables incluidas fueron diagnóstico CIE-10 compatible con ETI, grupos de edades, sexo, lugar y periodo de atención. El análisis estadístico se obtuvo mediante Microsoft Excel 365 y Stata v.18.0.

Resultados: Durante el periodo 2018-2022, las ETI generaron, en los servicios ambulatorios, un promedio de 2 576 325 atenciones por año (rango: 1 790 821-3 710 299), las cuales representaron el 4,9 % del total de atenciones ambulatorias en el sistema de salud peruano. El 50 % de las atenciones ambulatorias por ETI se realizaron dentro de los servicios pertenecientes al Ministerio de Salud (Minsa); por su parte, el 51 % de las visitas a emergencias se realizaron en los servicios pertenecientes al Seguro Social de Salud (EsSalud). En los servicios de emergencias se registraron 1 077 584 visitas por año (rango: 312 306-1 644 758), que se codificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10), lo que equivalió al 15 % de todas las causas atendidas en estos servicios; mientras que en los servicios de hospitalización se reportaron 56 587 hospitalizaciones por año (rango: 46 338-67 233), las cuales representaron el 2,9 % de todas las causas de hospitalización dentro del sistema de salud del Perú. El 60,6 % de las hospitalizaciones de pacientes con ETI se realizaron en los servicios pertenecientes al Minsa.

Conclusiones: En el sistema de salud peruano, cada año las ETI representan un problema frecuente que requiere de atención médica; los servicios de salud brindados por el Minsa y EsSalud son los más solicitados.

Palabras clave: Influenza; Infecciones Respiratorias; Sistemas de Salud; Carga Global de Enfermedades (Fuente: DeCS BIREME).

Influenza-like illnesses in the Peruvian health system

ABSTRACT

Objective: To determine the behavior and healthcare trends of influenza-like illnesses (ILIs) in the Peruvian health system from 2018 to 2022.

Materials and methods: An observational, descriptive, retrospective study which analyzed the behavior of healthcare visits for ILIs in Peru, using the open database of the Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD - National Superintendency of Health). The variables included diagnoses compatible with ILIs according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), age groups, sex, location and time of care. The statistical analysis was performed using Microsoft Excel 365 and Stata 18.

Results: Between 2018 and 2022, ILIs generated an average of 2,576,325 outpatient visits per year (range: 1,790,821-3,710,299), which accounted for 4.9 % of all outpatient visits in the Peruvian health system. Fifty percent of outpatient visits for ILIs occurred at the Ministry of Health (MINSA) services; in contrast, 51 % of emergency visits for ILIs occurred at the Seguro Social de Salud (EsSalud - Social Security Health Insurance) services. Emergency services recorded 1,077,584 visits annually (range: 312,306-1,644,758), coded according to ICD-10, which accounted for 15 % of all causes treated in these services. Meanwhile, hospitalization services reported 56,587 hospitalizations per year (range: 46,338-67,233), representing 2.9 % of all hospitalizations in the Peruvian health system, where 60.6 % of ILI-related hospitalizations were in MINSA's services.

Conclusions: In the Peruvian health system, ILIs pose a recurrent healthcare problem each year, with the health services of MINSA and EsSalud being the most in demand.

Keywords: Influenza, Human; Respiratory Tract Infections; Health Systems; Global Burden of Disease (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Lima, Perú.

2 Universidad Peruana Unión, Escuela de Medicina Humana. Lima, Perú.

^a Médico epidemiólogo; ^b profesor de Epidemiología; ^c magíster en Salud Pública.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Las ETI generan una enorme carga socioeconómica y de morbimortalidad en el mundo. Se estima que se presentarán entre tres a cinco millones de casos, en donde los pacientes experimentarán un episodio grave ⁽¹⁾. Además de ello, las enfermedades tipo influenza (ETI) son motivo de especial preocupación entre las personas que pertenecen a los extremos de la vida, ya que son una causa potencial de brotes epidémicos y una causa común de hospitalización y fallecimiento ⁽²⁾.

Las estimaciones por consultas ambulatorias, atenciones en las emergencias y las hospitalizaciones por las ETI son muy limitadas en los países de ingresos bajos y medianos, como el Perú. Las estimaciones de la carga de morbilidad por influenza y las ETI son ampliamente útiles para la toma de decisiones en salud pública, ya que ayudan a los decisores nacionales y locales a monitorear las tendencias epidemiológicas, planificar, asignar recursos y promover la vacunación contra la influenza ⁽³⁾.

Las actividades de la influenza y las ETI disminuyeron debido a las medidas sociales y de salud pública contra la COVID-19 ⁽⁴⁾. Sin embargo, se espera un repunte de la actividad del virus de la influenza, dada la relajación de las medidas sociales y de salud pública y la baja inmunidad de la población contra la influenza ⁽⁵⁾. Por lo tanto, monitorear la actividad de la influenza y de las ETI es importante en la era posterior a la COVID-19 ⁽⁶⁾.

El sistema de salud peruano se caracteriza por ser fraccionado en términos de financiamiento, aseguramiento y prestación de salud. El estado ejerce su rectoría a través del Minsa ⁽⁷⁾.

La presente investigación describe la epidemiología de las ETI en el sistema de salud peruano durante el periodo 2018 -2022. Los hallazgos ayudarán a comprender cómo las ETI impactan en el sistema de salud peruano y brindarán una pista para la toma de decisiones en cuanto a su prevención y mitigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, con datos secundarios, con el objetivo de caracterizar el comportamiento de las ETI en el Perú durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2022. La base de datos utilizada en el estudio proviene de los reportes mensuales que realizan las instituciones prestadoras de servicios de salud (Ipress) del Perú a Susalud. La información se puede extraer desde su página web ⁽⁸⁾, que contiene los datos reportados por las instituciones pertenecientes al Sistema Nacional Coordinado y Descentralizado de Salud, como los servicios

de salud del Minsa, las Direcciones Regionales de Salud, EsSalud, las sanidades de las Fuerzas Armadas y Policiales, el sector privado y otras instituciones.

Las bases de datos abiertas de Susalud cuentan con información sobre los diagnósticos de atención, codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10) ⁽⁹⁾, el número total de pacientes atendidos por mes, el tipo de Ipress, el lugar a donde pertenece el servicio de salud que brindó la atención (departamento, provincia y distrito), el periodo de atención en año y mes, así como la edad y el sexo del paciente atendido en los servicios ambulatorios, emergencias y hospitalización.

Se incluyeron todos los casos registrados con diagnóstico CIE-10 compatibles con ETI según la norma del Minsa ⁽¹⁰⁾.

Variables y mediciones

Se define como ETI los diagnósticos CIE-10 de cualquier evento reportado en los datos de hospitalización, emergencias y atenciones ambulatorias según los criterios de la Directiva Sanitaria N.° 061-MINSA ⁽¹⁰⁾. Las diferentes patologías se dividieron en dos grupos específicos: infecciones respiratorias altas y neumonías. Las patologías identificadas se evaluaron de acuerdo con las siguientes variables: sexo (varón o mujer), la edad (según el reporte etario de Susalud), el subsistema donde fueron atendidos los casos (Minsa, EsSalud, Sanidad de las Fuerzas Armadas, centros privados y otros) y el año del reporte de la atención (2018, 2022). Para estimar las tasas de incidencia acumulada se utilizó el departamento del país donde fueron atendidos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico del estudio se utilizó el programa Stata, versión 18, para Windows (StataCorp, College Station, TX, EUA) y Excel 365 (Microsoft, WA, EUA).

Se desarrolló un análisis descriptivo en el cual las variables estudiadas se representaron en tablas de frecuencia con porcentajes absolutos y relativos, y para el análisis inferencial se aplicó ji al cuadrado, y se consideró como significativa una $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio no fue sometido a un comité de ética, ya que los datos utilizados son secundarios (datos abiertos) y están disponibles en la página web de Susalud.

RESULTADOS

Atenciones ambulatorias

Las atenciones ambulatorias por las ETI en el sistema de salud peruano generaron un promedio de 2 576 325 atenciones por año (rango: 1 790 821-3 710 299) y representaron el 4,98 % (rango: 2,11 %-7,03 %) del total

de atenciones ambulatorias reportadas en Susalud durante los cinco años analizados. Los años con menor número de atenciones fueron los años de la pandemia por la COVID-19 (2020 y 2021), que representaron el 2,11 % y 4,48 % del total de atenciones ambulatorias reportadas. Se encontraron diferencias entre las tasas por departamentos y año de atención ($p = 0,01$), y se observó que la tasa más baja se registró en el departamento de Lambayeque (380 casos por 100 000 habitantes) y la más alta en el departamento de Cajamarca (48 382 casos por 100 000 habitantes) (Tabla 1). El 55,3 % pertenecía al sexo femenino. Los niños menores de cinco años representaron el 30 % de las atenciones por

ETI, mientras que los mayores de 65 años representaron el 8,25 % (Tabla 4). El 1,3 % de atenciones se diagnosticaron como neumonías y el 50,45 % de las atenciones se realizaron en los servicios pertenecientes al Minsa. Las tasas anuales estimadas de ETI por regiones de la costa, sierra y selva del país presentaron diferencias significativas ($p = 0,01$), y se encontró una menor tasa de atenciones ambulatorias por las ETI en la costa (2 949 casos por 100 000 habitantes) durante el 2020 y una mayor tasa en la sierra durante el 2019 (14 112 casos por 100 000 habitantes) (Tabla 5).

Tabla 1. Número de atenciones y tasas por departamentos por año de las ETI en los servicios ambulatorios.

Periodo	Atenciones ambulatorias									
	2018		2019		2020		2021		2022	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
PERÚ	3 603 533	11 417	3 710 299	11 547	1 790 821	5489	1 481 894	4486	2 295 081	6872
AMAZONAS	25 182	5998	19 638	4633	3027	709	3642	850	9026	2102
ÁNCASH	222 348	19 243	230 581	19 716	60 544	5128	69 493	5848	108 496	9086
APURÍMAC	43 857	10 263	33 294	7750	9390	2180	6868	1595	16 535	3848
AREQUIPA	414 454	29 009	455 724	31 115	180 014	12 021	214 461	14 048	347 932	22 390
AYACUCHO	83 907	12 731	110 971	16 700	56 738	8491	63 138	9424	110 247	16 441
CAJAMARCA	257 043	17 871	287 622	19 865	703 339	48 382	93 596	6432	181 014	12 448
CALLAO	190 124	17624	192 502	17 413	25 621	2268	10 004	869	16 796	1434
CUSCO	135 378	10 252	144 756	10 799	58 162	4286	109 531	7995	154 939	11 223
HUANCAVELICA	50 441	13 403	76 367	20 570	15 423	4222	21 087	5884	30 154	8 595
HUÁNUCO	136 455	18 015	12 1659	16 011	53 452	7031	39 640	5227	45 291	5997
ICA	129 512	14 029	188 683	19 859	44 082	4520	80 242	8039	97 661	9574
JUNÍN	181 811	13 617	241 027	17 854	122 228	8978	25 6018	18 701	233 466	16 989
LA LIBERTAD	164 095	8465	168 023	8486	65 643	3255	81 720	3989	142 998	6884
LAMBAYEQUE	16 548	1303	20 439	1582	4975	380	6469	488	13 427	1003
LIMA	1 125 927	11 059	982 614	9434	212 703	2001	258 268	2388	455 361	4145
LORETO	40 727	4071	38 627	3805	10 027	976	16 478	1589	21 932	2099
MADRE DE DIOS	7335	4547	8255	4923	2378	1368	1077	599	744	401
MOQUEGUA	47 381	25 423	40 574	21 379	4 264	2212	3842	1968	9722	4927
PASCO	35 105	12 920	37 620	13 823	8134	2991	9492	3505	15 116	5613
PIURA	67 520	3420	88 266	4384	21 083	1029	32 729	1576	59 980	2852
PUNO	92 551	7483	58 000	4681	23 634	1909	16 801	1362	35 999	2935
SAN MARTÍN	35 682	4116	44 801	5066	50 402	5602	63 870	6998	126 049	13 636
TACNA	22 933	6466	29 366	8085	11 502	3100	9822	2599	17 246	4489
TUMBES	29 844	12 367	46 395	18 806	6655	2646	3436	1344	6999	2697
UCAYALI	47 373	8 478	44 495	7745	37 401	6349	10 170	1688	37 951	6171

Enfermedades tipo Influenza en el sistema de salud peruano

Atenciones en la emergencia

En promedio se registran 1 077 584 visitas a la emergencia cada año por ETI (rango: 312 306-1 644 758), lo que representa el 15 % del total de atenciones en ese servicio. El 5,5 % de las ETI fueron clasificadas como neumonías y el 51 % de los pacientes pertenecían al sexo femenino. La población menor de cinco años representó el 32,67 %, mientras que la población mayor de 65 años fue del 7,93 % (Tabla 4). El 51,32 % de las visitas a emergencias por ETI se realizaron de los servicios pertenecientes a EsSalud. Se encontraron diferencias entre las tasas por departamentos y año de atención ($p = 0,01$), se

observó que la tasa más baja se registró en el departamento de Lambayeque (164 casos por 100 000 habitantes) y la más alta en el departamento de Moquegua (14 347 casos por 100 000 habitantes) (Tabla 2). Las tasas anuales estimadas por ETI en los servicios de emergencias mostraron diferencias significativas entre las regiones de la costa, sierra y selva del país ($p = 0,01$). La sierra presentó la menor tasa de atenciones por ETI en el 2020, con 610 casos por cada 100 000 habitantes. En contraste, la costa registró la tasa más alta en el 2018, con 6 883 casos por cada 100 000 habitantes. Estos resultados se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 2. Número de atenciones y tasas por departamentos por año de atención de las ETI en los servicios de urgencias

Periodo	Atenciones en urgencias									
	2018		2019		2020		2021		2022	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
PERÚ	1 708 727	5414	1 306 793	4067	354 187	1086	797 265	2413	1 538 493	4607
AMAZONAS	5989	1427	3758	887	1539	361	3810	889	7800	1816
ÁNCASH	60 775	5260	52 284	4471	18 494	1566	32 162	2706	56 612	4741
APURÍMAC	9831	2301	6507	1515	3147	731	4788	1112	12 777	2973
AREQUIPA	169 030	11 831	106 687	7284	35 239	2353	64 341	4214	144 909	9325
AYACUCHO	19 589	2972	12 522	1884	2315	346	13 291	1984	24 535	3659
CAJAMARCA	30 570	2125	28 740	1985	2597	179	7126	490	11 615	799
CALLAO	108 084	10 019	84 855	7676	23 731	2100	59 836	5196	119 137	10 168
CUSCO	48 448	3669	45 078	3363	7304	538	11 183	816	37 634	2726
HUANCAVELICA	3846	1022	3911	1053	1236	338	3838	1071	7015	1999
HUÁNUCO	23 673	3125	15 830	2083	5288	696	10 417	1374	16 954	2245
ICA	98 427	10 662	75 097	7904	8687	891	33 259	3332	69 677	6831
JUNÍN	33 542	2512	27 029	2002	12 795	940	26 526	1938	46 498	3384
LA LIBERTAD	73 438	3788	45 974	2322	9111	452	19 557	955	33 871	1630
LAMBAYEQUE	26 334	2073	12 719	984	2149	164	3162	238	13 879	1037
LIMA	792 920	7789	634 822	6095	159 134	1497	314 106	2905	706 663	6432
LORETO	37 103	3709	36 129	3559	12 145	1182	35 407	3414	33 319	3189
MADRE DE DIOS	4205	2607	3121	1861	1779	1024	5132	2856	8638	4657
MOQUEGUA	26 738	14 347	18 010	9490	6848	3553	8632	4422	16 225	8222
PASCO	9476	3488	5692	2091	4256	1565	5875	2169	9205	3418
PIURA	31 591	1600	20 242	1005	5872	287	13 248	638	21 896	1041
PUNO	24 852	2009	15 990	1291	9299	751	15 666	1270	28 372	2314
SAN MARTÍN	20 385	2352	15 904	1799	7522	836	70 981	7777	37 070	4010
TACNA	27 584	7778	21 019	5787	4098	1105	7829	2072	35 876	9337
TUMBES	12 055	4995	7203	2920	4502	1790	15 042	5882	13 465	5188
UCAYALI	10 242	1833	7670	1335	5100	866	12 051	2000	24 851	4041

Hospitalizaciones

En el sistema de salud peruano cada año se registraron, en promedio, 56 587 hospitalizaciones por ETI (rango: 46 338-67 233), lo que representa el 2,9 % de todas las causas de hospitalización. El 79,8 % de las ETI fueron clasificadas como neumonías y el 55 % de los pacientes pertenecían al sexo masculino. La población menor de cinco años representó el 23,7 % de los pacientes hospitalizados, mientras que la población mayor

de 65 años fue del 32 % (Tabla 4). El 60,6 % de los pacientes hospitalizados por ETI fueron atendidos en los servicios pertenecientes al Minsa. Se encontró diferencias entre las tasas por departamentos y año de atención ($p = 0,01$), y se observó que la tasa más baja se registró en el departamento de Tacna (8 casos por 100 000 habitantes) y la más alta en el departamento de Ica (495 casos por 100 000 habitantes) (Tabla 3).

Tabla 3. Número de atenciones y tasas por departamentos por año de atención de las ETI en los servicios de hospitalizaciones

Periodo	Hospitalizaciones									
	2018		2019		2020		2021		2022	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
PERÚ	67 233	213	7411	23	46 338	142	65 051	197	47 733	143
AMAZONAS	1122	267	58	14	473	111	754	176	538	125
ÁNCASH	1780	154	175	15	1866	158	3434	289	1463	123
APURÍMAC	929	217	120	28	696	162	1295	301	804	187
AREQUIPA	3577	250	285	19	2276	152	2750	180	2237	144
AYACUCHO	938	142	120	18	809	121	1660	248	933	139
CAJAMARCA	1711	119	244	17	718	49	1636	112	1306	90
CALLAO	2331	216	406	37	1454	129	1525	132	1359	116
CUSCO	2938	222	280	21	1199	88	2722	199	3313	240
HUANCAVELICA	375	100	61	16	224	61	618	172	525	150
HUÁNUCO	865	114	76	10	769	101	1412	186	443	59
ICA	2569	278	759	80	2504	257	4939	495	2621	257
JUNÍN	1937	145	269	20	1124	83	1414	103	1496	109
LA LIBERTAD	3469	179	480	24	2112	105	2270	111	1869	90
LAMBAYEQUE	1485	117	517	40	794	61	804	61	932	70
LIMA	32 209	316	2441	23	22 882	215	25 737	238	19 124	174
LORETO	894	89	164	16	531	52	1400	135	1055	101
MADRE DE DIOS	367	227	41	24	311	179	273	152	339	183
MOQUEGUA	502	269	56	30	375	195	245	126	274	139
PASCO	533	196	73	27	256	94	441	163	240	89
PIURA	1999	101	221	11	1310	64	1575	76	1346	64
PUNO	2206	178	333	27	1271	103	3352	272	2835	231
SAN MARTÍN	1131	130	82	9	1635	182	3510	385	1926	208
TACNA	326	92	30	8	63	17	192	51	159	41
TUMBES	281	116	51	21	219	87	364	142	262	101
UCAYALI	759	136	69	12	467	79	729	121	334	54

Enfermedades tipo Influenza en el sistema de salud peruano

Tabla 4. Rango anual de casos atendidos y tasas por ETI y grupos de edad durante el periodo 2018-2022

Grupo de edad	Casos de ETI		Servicios ambulatorios				Servicios de emergencia				Servicios de hospitalización			
			Atenciones		Tasa por 100 000 hab.		Emergencias		Tasa por 100 000 hab.		Hospitalizaciones		Tasa por 100 000 hab.	
De 0 a 4 años	1 770 159	559 876	1 160 632	400 418	42 146	14 338	589 199	74 813	21 396	2683	24 343	3116	884	113
De 5 a 9 años	719 715	137,863	502 754	111 094	17 176	4280	252 528	25 551	9566	984	4975	631	170	22
De 10 a 14 años	349 340	130 494	291 450	91 563	10 637	3376	101 160	14 900	3780	544	1585	256	57	9
De 15 a 19 años	193 190	60 929	143 519	50 278	5 350	2039	55 057	10 280	2052	417	1106	113	43	4
De 20 a 24 años	170 762	69 433	121 996	53 569	4588	1990	54 533	15 280	2051	568	1400	157	53	6
De 25 a 29 años	210 783	89614	143 888	65 325	6013	2408	75 964	23 259	2962	858	1919	142	70	6
De 30 a 34 años	233 744	96 549	164 322	69 132	7379	2678	81 746	25 867	3394	1002	2958	180	113	8
De 35 a 39 años	247 512	97 303	167 259	68 736	8129	2806	80 369	26 481	3906	1081	3655	137	147	7
De 40 a 44 años	235 927	91 221	160 657	63 399	8471	2824	74 215	25 230	3913	1124	4436	135	194	7
De 45 a 49 años	211 794	85 890	145 689	59 294	8662	3060	65 391	23 679	3888	1222	4786	168	240	10
De 50 a 54 años	301 214	108 189	277 022	65 451	15 741	3645	60 726	20 705	4165	1176	5345	161	298	11
De 55 a 59 años	183 017	72 178	130 228	50 343	10 760	3318	53 031	18 007	4382	1187	5875	186	376	15
De 60 a 64 años	160 602	59 594	117 209	41 008	11 571	3391	46 559	14 577	4596	1205	5574	185	444	18
De 65 años a más	493 502	162 755	344 292	111 040	15 345	3788	145 629	35 558	6491	1213	22 363	1844	997	82

Las tasas anuales estimadas de hospitalización por ETI mostraron diferencias significativas entre las regiones de la costa, sierra y selva del país ($p = 0,01$). La región con la menor tasa de hospitalizaciones por ETI fue la selva en el 2019, con

14 casos por cada 100 000 habitantes. Por otro lado, la costa registró la tasa más alta en el 2018, con 244 casos por cada 100 000 habitantes. Estos resultados se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Numero de atenciones y tasas por regiones de la costa, sierra y selva del país por año de atención de las ETI en los servicios ambulatorios, de emergencias y de hospitalización

		Periodo				
		2018	2019	2020	2021	2022
Atenciones ambulatorias						
Costa						
N		2 430 686	2 443 167	637 086	770 486	1 276 618
Tasa		11 724	11 529	2949	3509	5728
Sierra						
N		1 016 548	1 111 316	1 050 500	616 171	822 761
Tasa		12 995	14 112	13 286	7784	10 400
Selva						
N		156 299	155 816	103 235	95 237	19 5702
Tasa		5198	5083	3312	3014	6117
Atenciones en urgencias						
Costa						
N		1 426 976	1 078 912	277 865	571 174	1 232 210
Tasa		6883	5091	1286	2601	5529
Sierra						
N		203 827	161 299	48 237	98 710	194 605
Tasa		2606	2048	610	1247	2460
Selva						
N		77 924	66 582	28 085	127 381	111 678
Tasa		2591	2172	901	4031	3491

	Periodo				
	2018	2019	2020	2021	2022
Hospitalizaciones					
Costa					
N	50 528	5421	35 855	43 835	31 646
Tasa	244	26	166	200	142
Sierra					
N	12 432	1576	7066	14 550	11 895
Tasa	159	20	89	184	150
Selva					
N	4273	414	3417	6666	4192
Tasa	142	14	110	211	131

DISCUSIÓN

El presente estudio trata de brindar una aproximación de la carga de enfermedad por las ETI dentro del sistema de salud peruano. Durante los últimos cinco años se generaron 7714 atenciones ambulatorias por cada 100 000 habitantes, 3227 atenciones en urgencias y 169 hospitalizaciones por estas patologías. La mayor carga de atención por las ETI corresponde a la población menor de cinco años, lo que coincide con la literatura internacional ^(5,11); sin embargo, los estudios deben compararse con cautela, ya que, en las diferentes investigaciones, las definiciones de caso variaron de un estudio a otro y, en algunos casos, los resultados provinieron de evaluaciones de algunos hospitales y que luego se extrapolaron a niveles provinciales o nacionales ^(12,13). En los servicios de emergencia, se observó que las enfermedades tipo influenza representaron el 15% de todas las atenciones.

Las ETI ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ son patologías altamente infecciosas; se estima que pueden provocar cada año entre tres y cinco millones de casos de enfermedad grave y entre 290 000 y 650 000 muertes en todo el mundo ⁽¹⁷⁾. Las estimaciones anuales han reforzado el mensaje de que la influenza cambia constantemente y es posible que difiera de una temporada a otra, para lo cual es importante utilizar los rangos para describir la carga a fin de reflejar con mayor precisión la variabilidad anual de la influenza ^(18,19).

La carga por ETI es una estimación de la cantidad de personas que se enferman y se atienden en un servicio de salud a través de una consulta ambulatoria, en los servicios de emergencia, y aquellas que han sido hospitalizadas o fallecen en un periodo determinado ⁽²⁰⁾. La variabilidad que presentan las ETI hace difícil conocer su magnitud en el sistema de salud ⁽²¹⁾. El presente estudio evaluó un período de cinco años, que incluyó tres años de pandemia por COVID-19, y no consideró dichas atenciones en este análisis.

En este estudio se trata de estimar la carga por ETI dentro del sistema de salud peruano. Los estimados reflejan la carga por enfermedad en los cinco años evaluados. Las limitaciones encontradas son:

Las estimaciones de las atenciones por ETI se basan en los datos administrativos enviados a Susalud ⁽²²⁾, por lo cual es probable que existan sesgos como un error en la digitación del diagnóstico o un subregistro, lo que podría influir en la estimación de la carga ⁽²³⁾.

Los patrones de búsqueda de atención de salud ⁽²⁴⁾ variaron con la aparición de la pandemia por COVID-19, el solapamiento con las enfermedades tipo influenza, la implementación de medidas preventivas de salud pública, como el distanciamiento social y el uso de mascarillas ⁽²⁵⁾, y el cierre de escuelas durante la pandemia. Todo ello podría haber jugado un rol importante en la dinámica de estas patologías.

Otra limitación es que las ETI son causadas por patógenos distintos de la influenza, tanto virales como bacterianos; por el contrario, las infecciones por influenza pueden causar enfermedades que no cumplirían con la definición ETI ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Esta proporción ha superado el 50 % durante el pico de transmisión de la gripe ⁽²⁹⁾.

A pesar de sus limitaciones, el estudio realizado para estimar la carga por las ETI es simple y estas brindan información oportuna que es valiosa para estimar los costos económicos y sociales; a la vez, contribuye para la toma de decisiones de salud pública ⁽³⁰⁾.

En conclusión, los resultados de este estudio demuestran que las ETI representan una carga considerable para el sistema de salud peruano. Proporcionar estimaciones de

la carga anual puede servir para fortalecer las actividades de vigilancia de las patologías tipo influenza, evaluar el impacto de la vacunación, comprender su epidemiología y ayudar a estar preparados para enfrentar futuras pandemias de influenza.

Contribución del autor: WEPL concibió, diseñó y redactó el artículo, también aprobó su versión final. Además, WEPL y MVCHR realizaron los análisis estadísticos requeridos y la revisión crítica de los contenidos.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang C, Yang Yan-Na, Xi L, Yang L, Du J, Zhang Z, et al. Dynamics of influenza-like illness under urbanization procedure and COVID-19 pandemic in the subcenter of Beijing during 2013-2021. *J Med Virol* [Internet]. 2022;94(8):3801-10.
2. Savy V, Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Aruj P, Mazzoni A, et al. Burden of influenza in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2013;7(6):1017-32.
3. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, Flannery B, Brammer L, Singleton JA, et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: a tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2018;12(1):132-7.
4. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health* [Internet]. 2020;5(5):e279-88.
5. Lee K, Jalal H, Raviotta JM, Krauland MG, Zimmerman RK, Burke DS, et al. Estimating the impact of low influenza activity in 2020 on population immunity and future influenza seasons in the United States. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022;9(1):ofab607.
6. Tsang TK, Huang X, Guo Y, Lau EHY, Cowling BJ, Ip DKM. Monitoring school absenteeism for influenza-like illness surveillance: systematic review and meta-analysis. *JMIR Public Health Surveill* [Internet]. 2023;9:e41329.
7. Alcalde-Rabanal JE, Lazo-González O, Nigenda G. Sistema de salud de Perú. *Salud Pública Méx* [Internet]. 2011;53(2):243-54.
8. SUSALUD. Búsqueda de datos abiertos [Internet]. Lima: Superintendencia Nacional de Salud; 2023. Disponible en: <http://datos.susalud.gob.pe/>
9. World Health Organization. ICD-10 Version:2019 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
10. MINSA. Directiva sanitaria N° 061-minsa/dge v.01 [Internet]. Lima: Dirección general de Epidemiología; 2015. Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3266.pdf>
11. Darmaa O, Burmaa A, Gantsoj B, Darmaa B, Nymadawa P, Sullivan S, et al. Influenza epidemiology and burden of disease in Mongolia, 2013-2014 to 2017-2018. *Western Pac Surveill Response J* [Internet]. 2021;12(2):28-37.
12. Yu H, Huang J, Huai Y, Guan X, Klena J, Liu S, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010-2012. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2014;8(1):53-65.
13. Dawa JA, Chaves SS, Nyawanda B, Njuguna HN, Makokha C, Otieno NA, et al. National burden of hospitalized and non-hospitalized influenza-associated severe acute respiratory illness in Kenya, 2012-2014. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 2018;12(1):30-7.
14. Barahona G, Dueñas M, Pleites E. Infecciones por el virus de la influenza. *Medicine* [Internet]. 2022;13(58):3392-7.
15. Lyons DM, Lauring AS. Mutation and epistasis in influenza virus evolution. *Viruses* [Internet]. 2018;10(8):407.
16. Poon LLM, Song T, Rosenfeld R, Lin X, Rogers MB, Zhou B, et al. Quantifying influenza virus diversity and transmission in humans. *Nat Genet* [Internet]. 2016;48(2):195-200.
17. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet* [Internet]. 2018;391(10127):1285-300.
18. Paget J, Spreuuenberg P, Charu V, Taylor RJ, Iuliano AD, Bresee J, et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: new burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health* [Internet]. 2019;9(2)020421.
19. Barriga Reyes NM, López Londo AJ, Chávez Almeida JF, Galarza Galarza JG. Influenza: updating of cepas. *RECIAMUC* [Internet]. 2019;3(3): 595-625.
20. World Health Organization. A manual for estimating disease burden associated with seasonal influenza [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549301>
21. Sánchez-Moreno F. El sistema nacional de salud en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2014;31(4):747-53.
22. Quijano-Caballero O, Munares-García O. Protección de derechos en salud en el Perú: Experiencias desde el rol fiscalizador de la Superintendencia Nacional de Salud. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2016;33(3):529-34.
23. Mejía-Santos HM, Couto P, Palekar R, Molina JA, Urbina GA, Daza-Vergara JA, et al. Hospitalizaciones y mortalidad asociada a influenza, Honduras. 2011-2015. *Rev. Fac Cienc Méd* [Internet]. 2019;16(2):11-22.
24. Cabezas C. Atención médica y de salud en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2019;36(2):165-6.
25. Laguna-Torres VA. Infecciones emergentes y reemergentes. Infecciones por el virus de la influenza. *Diagnóstico* [Internet]. 2013;52(1).
26. Biggerstaff M, Jung M, Kamimoto L, Balluz L, Finelli L. Self-reported influenza-like illness and receipt of influenza antiviral drugs during the 2009 pandemic, United States, 2009-2010. *Am J Public Health* [Internet]. 2012;102(10): e21-6.
27. Woo PCY, Lau SKP, Chu Chung-ming, Chan Kwok-hung, Tsoi Hoi-wah, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* [Internet]. 2005;79(2):884-95.
28. Centro para el control y la prevención de las enfermedades. Datos claves sobre la influenza [Internet]. Estados Unidos: CDC; 2022. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/keyfacts.htm>
29. Ren L, Gonzalez R, Wang Z, Xiang Z, Wang Y, Zhou H, et al. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009;15(12):1146-53.
30. Epstein D, Negrín Hernández MA, Bermúdez Tamayo C, Cantarero Prieto D, Álvarez-Dardet C. Toma de decisiones en salud pública basada en la evidencia: número temático en Gaceta Sanitaria. *Gac Sanit* [Internet]. 2020;34(4):316-7.

Correspondencia:

Walter Enrique Prudencio León
Dirección: Avenida Andrés Aramburú cuadra 2 s/n,
Miraflores. Lima, Perú.
Teléfono: +51 999 671 847
Correo electrónico: wpl29@hotmail.com

Recibido: 20 de diciembre de 2023
Evaluado: 19 de febrero de 2024
Aprobado: 28 de febrero de 2024

© 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 iD

Walter Enrique Prudencio León  <https://orcid.org/0000-0002-2514-5818>
María Verónica Changan Rodríguez  <https://orcid.org/0000-0003-3508-3179>

Conocimiento e identificación de necesidades en cuidados paliativos pediátricos en un instituto especializado de Perú

Angela Debora Argume Huaylinos* 1,2,a

El presente estudio forma parte del trabajo de investigación de Angela Debora Argume Huaylinos. Correlación entre el conocimiento y la identificación de necesidades en cuidados paliativos en médicos especialistas del Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña, 2023 [Tesis de posgrado]. Lima: Escuela de Posgrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2023.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre el conocimiento y la identificación de necesidades de cuidados paliativos por parte de médicos especialistas del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN)-Breña de Lima, Perú, en julio del 2023.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico y de corte transversal.

Resultados: Se incluyó a 180 médicos especialistas. El 34,40 % tenía entre 30 y 39 años y el 51,00 % eran mujeres. La mayoría tenía una especialidad clínica (pediatría) y la subespecialidad más frecuente era medicina intensiva. Solo el 12,00 % había recibido una capacitación previa en cuidados paliativos (CP). El promedio del puntaje global de conocimiento sobre CP fue $11,65 \pm 2,83$. De manera cualitativa, la mayoría de los participantes obtuvo un nivel de conocimiento intermedio y demostraron un nivel adecuado de identificación de la necesidad de CPP. El puntaje promedio del cuestionario de identificación de pacientes con necesidad de cuidados paliativos pediátricos (CPP) fue $3,53 \pm 0,93$. Todos los participantes con capacitación previa en CPP mostraron una identificación adecuada de la necesidad de CPP. El puntaje global de conocimiento fue mayor en el grupo que identificó adecuadamente la necesidad de CPP en comparación con el grupo con nivel inadecuado de identificación (mediana 12 [RIC: 10-14] vs. mediana 11 [RIC: 8-12]; $p: 0,0068$). Asimismo, los puntajes del dominio teórico y legal fueron mayores en los participantes que identificaron adecuadamente la necesidad de CPP.

Conclusiones: La mayoría de los participantes obtuvo un nivel de conocimiento intermedio, y el dominio con menor puntuación fue el ético. La mayoría de los participantes demostró un nivel adecuado de identificación de la necesidad de CPP. Se halló una correlación significativa, pero débil entre el puntaje global de conocimiento sobre CP y la identificación de la necesidad de CPP. Asimismo, la correlación fue significativa, pero débil entre el dominio legal y la identificación de la necesidad de CPP. En base a los hallazgos, se recomienda la implementación de programas de capacitación sobre CPP en médicos especialistas, los cuales estén enfocados tanto en el aspecto teórico como práctico.

Palabras clave: Cuidados Paliativos; Pediatría; Conocimiento; Identificación (Fuente: DeCS BIREME).

Knowledge and identification of pediatric palliative care needs at a specialized institute in Peru

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between knowledge and identification of palliative care (PC) needs among medical specialists at the Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN - National Institute of Child Health) in Breña, Lima, Peru, in July 2023.

Materials and methods: A cross-sectional, analytical and observational study was conducted.

Results: The study included 180 medical specialists, with 34.40 % aged between 30 and 39 years and 51.00 % being women. The majority had a medical specialty (pediatrics), with intensive care medicine being the most frequent subspecialty. Only 12.00 % of the participants had received prior PC training. The average global PC knowledge score was 11.65 ± 2.83 . Qualitatively, most participants rated their knowledge as intermediate and demonstrated an adequate level of identification of pediatric palliative care (PPC) needs. The average score in the questionnaire for identifying patients with PPC needs was 3.53 ± 0.93 . All participants with prior PPC training showed adequate identification of PPC needs. The global knowledge score was higher among those who adequately identified PPC needs compared to those who did not (median 12 [IQR: 10-14]).

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

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

^a Médico especialista en anestesiología.

*Autor corresponsal.

vs. median 11 [IQR: 8-2]; p : 0.0068). Likewise, the theoretical and legal domain scores were higher in those with adequate identification of PPC needs.

Conclusions: Most participants rated their knowledge at an intermediate level, with ethics scoring the lowest among domains. The majority demonstrated an adequate ability to identify PPC needs. A significant but weak correlation was found between the global PC knowledge score and the identification of PPC needs, as well as between the legal domain and the identification of PPC needs. These findings support the implementation of PPC training programs for medical specialists focusing on both theoretical knowledge and practical skills.

Keywords: Palliative Care; Pediatrics; Knowledge; Identification (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cuidado paliativo (CP) como “la prevención y el alivio del sufrimiento a través de la detección temprana y correcta evaluación, el tratamiento del dolor y otros problemas que pueden ser físicos, psicológicos o espirituales”^(1,2). La utilización del concepto de CP es relativamente nueva en la práctica de la medicina⁽²⁾. En nuestra región, en el 2003 se fundó la Sociedad Peruana de Cuidados Paliativos (SPCP) y en el 2011, la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP)^(3,4). El último reporte de la ALCP indicó que el abordaje e implementación de los CP aún es insuficiente en la región latinoamericana; y de los servicios de CP que se han identificado, únicamente el 7,90 % corresponden a cuidados paliativos pediátricos (CPP)⁽³⁾.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los cuidados paliativos pediátricos (CPP) se definen como “la prevención y el alivio del sufrimiento de niños y adolescentes y sus familias, que enfrentan los problemas asociados con enfermedades potencialmente mortales. Estos problemas incluyen el sufrimiento físico, psicológico, social y espiritual de los pacientes, así como también el sufrimiento psicológico, social y espiritual de sus familiares”⁽⁵⁾. El Perú es el país de la región que tiene la menor proporción de equipos de CPP por población (0,58/millón de habitantes y 0,20 recursos para niños/millón de habitantes menores de 15 años). Específicamente para la población pediátrica, se han reportado únicamente dos equipos de CP⁽³⁾. El INSN-Breña de Perú tiene una unidad de CPP (UCPP) desde el 2014. Esta se encarga de dar soporte hospitalario a niños con patologías complejas; al mes se atiende un promedio de 60 interconsultas provenientes de los diferentes servicios de especialidades médicas con las que cuenta el instituto^(6,7).

Muchas veces, se tiene el concepto errado de que la necesidad de CP se da únicamente en casos de enfermedad terminal; sin embargo, la OMS indica que estos se pueden iniciar desde cualquier etapa de la enfermedad y pueden brindarse de manera concomitante con el tratamiento médico habitual^(2,5). De manera general, los pacientes que necesitan de CP son aquellos que presentan una enfermedad o condición que amenaza y/o limita sus vidas; entre estas se pueden citar las cardiopatías complejas,

las fibrosis quísticas, las enfermedades oncológicas, la parálisis cerebral, entre otras^(5,8).

Es importante recalcar que los CPP no son precisamente los aplicados en adultos, sino que existen diferencias significativas que, a su vez, hacen que su implementación enfrente situaciones particulares^(9,10): menor número de casos y, por lo tanto, una mayor dispersión geográfica (de acuerdo a la etapa de desarrollo del niño, los aspectos cognitivos y madurativos hacen que las necesidades sean diferentes), limitación de opciones terapéuticas, falta de cultura sobre la idea de muerte en este grupo etario y carencia de formación profesional^(10,11). Un grupo de investigación ha desarrollado la escala de detección pediátrica para cuidados paliativos (PaPaS, por sus siglas en inglés), la cual está diseñada para ayudar a identificar a los niños que se beneficiarían de los CPP, para facilitar la derivación oportuna y adecuada a los servicios especializados. Esta escala cuenta con cinco dominios: 1) esperanza de vida estimada, 2) resultado esperado del tratamiento dirigido a la enfermedad, 3) estado funcional, 4) carga de síntomas y problemas y 5) preferencias del paciente, familiares o personal de salud. Una puntuación mayor a 15 indica que debe iniciarse los CPP en el paciente⁽¹²⁾. Se considera que poder identificar cuando un paciente pediátrico necesita de CP es el primer gran paso que debe dar el equipo de profesionales sanitarios que tienen a cargo su atención^(13,14).

Se ha evidenciado que a pesar de que un médico pueda considerar apropiado realizar una referencia de un paciente pediátrico a CP de manera temprana, la frecuencia con la que se realiza es baja, lo cual se correlaciona con el hecho de no haber recibido entrenamiento^(10,15). El bajo nivel de conocimiento respecto a los CPP se evidencia en la baja capacidad al identificar los aspectos que son necesarios para su correcta implementación en los hospitales con servicios de pediatría. Si bien el manejo de un paciente pediátrico que requiera CP se deriva a una unidad especializada⁽¹⁶⁾, es importante que los médicos especialistas que los atienden en otras áreas también estén informados sobre dichos cuidados, porque es importante para la toma de decisiones^(17,18).

El objetivo del estudio fue determinar la correlación entre

el conocimiento y la identificación de necesidades de CPP por parte de los médicos especialistas del INSN-Breña en Lima, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico. Se incluyó a médicos especialistas con actividad asistencial del INSN-Breña que hubiesen completado seis meses de trabajo y que aceptaran participar de manera voluntaria. Las entrevistas se llevaron a cabo entre el 12 y el 26 de julio del 2023. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, se invitaron a participar a los médicos especialistas del instituto hasta completar el número de muestra calculado.

Variables y mediciones

Para medir la variable conocimiento sobre CPP, se elaboró un cuestionario de 24 ítems divididos en tres dominios: teórico, ético y legal. Cada dominio contó con ocho ítems, los cuales recibieron una puntuación de uno si la respuesta fue correcta (las opciones de respuestas fueron verdadero [V] y falso [F]). Para una valoración cualitativa de los resultados, se implementó la siguiente escala de calificación: alto, 17 a 24 puntos (67,00 %-100,00 %); intermedio: 9 a 16 puntos (34,00 %-66,00 %), y bajo: 0 a 8 puntos (0 %-33,00 %). Este cuestionario fue validado por juicio de cuatro expertos mediante el coeficiente de validez de contenido (CVC) de acuerdo con la metodología propuesta por Hernández-Nieto et al. ⁽¹⁹⁾. De manera global, los 24 ítems fueron validados con CVC mayores de 0,90 para los aspectos de claridad (CVC: 0,9896), coherencia (CVC: 0,9922), relevancia (CVC: 0,9922) y suficiencia (CVC: 0,9922). Para algunos ítems, los jurados requirieron que se modificara la redacción, y esto se llevó a cabo antes de aplicar el cuestionario.

Para que los médicos especialistas pudieran medir la variable nivel de identificación de necesidad de CPP, se empleó la metodología reportada por Rendón-Macias et al. Para ello se elaboraron cinco casos clínicos de pacientes pediátricos teniendo en cuenta los criterios de la escala PaPaS ⁽¹²⁾; tres de los casos cumplieron con una puntuación mayor a 15 para que se les considere que requieren CPP (las opciones de respuesta fueron verdadero y falso para cada caso). Cualitativamente, se consideraron los niveles adecuado (3 a 5 puntos) e inadecuado (0 a 2 puntos). La validación de los casos se dio por juicio de expertos. De manera global, los cinco ítems se validaron con CVC

mayores de 0,90 para los aspectos de claridad (CVC: 0,9922), coherencia (CVC: 0,9922), relevancia (CVC: 0,9922) y suficiencia (CVC: 0,9922).

El tiempo promedio de aplicación de ambos cuestionarios fue de 15 minutos. La investigadora principal de este estudio tomó los datos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk para las variables cuantitativas, luego se resumieron con medidas de tendencia central y dispersión correspondientes. Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes. Se compararon los puntajes de conocimiento entre los participantes que lograron identificar adecuadamente la necesidad de CPP versus los que no pudieron identificar adecuadamente dicho requerimiento. Si la distribución fue normal, se empleó la prueba t de Student para muestras independientes; si la distribución no fue normal, se empleó la prueba U de Mann-Whitney. Para analizar la correlación entre el conocimiento y la identificación de la necesidad de CP, se tomaron en cuenta las puntuaciones alcanzadas en ambos cuestionarios mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INSN-Breña. Los participantes aceptaron voluntariamente responder a ambos cuestionarios, para lo cual firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyó a 180 médicos participantes; el 51,11 % fueron mujeres, la mediana de edad fue 45 años (rango: 30 a 74). Todos los participantes fueron mayores de 30 años, con predominio del grupo de 30 a 39 años. La mediana del tiempo trabajando como especialistas fue de cinco años (rango: 0,50 a 40 años), y en la mayoría de los casos fue por un periodo mayor a cinco años (69,44 %). Solo el 12,11 % de los participantes había recibido capacitación en CP. El 65,00 % de los médicos tuvieron una especialidad clínica. En general, la especialidad con mayor porcentaje de participantes fue pediatría (45,00 %), seguida de traumatología (8,33 %). El 34,44 % de los entrevistados tenía una subespecialidad, de las cuales la más frecuente fue la de medicina intensiva pediátrica (19,35 %), seguida de neonatología (12,90 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los participantes

Característica	n (%)
Edad (años)	45 (37-56)*
Rangos de edad en años	
30-39	62 (34,44)
40-49	52 (28,89)
50-59	36 (20,00)
60-69	20 (11,11)
≥70	10 (5,56)
Sexo	
Femenino	92 (51,11)
Tipo de especialidad	
Clínica	117 (65,00)
Quirúrgica	63 (35,00)
Especialidad	
Pediatría	81 (45,00)
Traumatología	15 (8,33)
Cirugía pediátrica	9 (5,00)
Cirugía plástica	7 (3,89)
Ginecología	6 (3,33)
Otras	62 (34,45)
Subespecialidad	62 (34,44)
Tipo de subespecialidad	
Medicina intensiva pediátrica	12 (19,35)
Neonatología	8 (12,90)
Nefrología pediátrica	4 (6,45)
Otras	38 (61,29)
Tiempo como especialista (años)	5 (10,00-20,00)*
≤5	55 (30,56)
Capacitación previa en CP	22 (12,22)

* Mediana (rango intercuartílico).

El promedio del puntaje obtenido en el cuestionario para medir los conocimientos sobre CP fue $11,65 \pm 2,83$, mientras que el puntaje mínimo fue 1 y el máximo, 19. La mediana del puntaje para el dominio teórico fue 4 (RIC: 4-5), la mediana del dominio ético fue 3 (RIC: 3-4) y el promedio del dominio legal fue $3,83 \pm 1,70$. Teniendo en cuenta la clasificación del nivel de conocimiento sobre CPP como alto, intermedio y bajo, la mayoría (147 [81,67 %]) de los participantes calificó como un nivel intermedio (Tabla 2). El puntaje promedio del cuestionario de identificación de pacientes con necesidad de CPP fue $3,53 \pm 0,93$, mientras que el puntaje mínimo obtenido fue 1 y el puntaje máximo, 5. En cuanto a la valoración cualitativa del nivel

de identificación de la necesidad de CPP, la mayoría (156 [86,67 %]) de los participantes identificó adecuadamente los casos de pacientes con necesidad de CPP (Tabla 2).

Al comparar la información cualitativa del nivel de conocimiento sobre CP y el nivel de identificación de la necesidad de CPP, se evidenció que el 28,00 % de los participantes con un bajo nivel de conocimiento sobre CP no pudo identificar adecuadamente los casos con necesidad de CPP; mientras que el 100,00 % de los participantes con un nivel de conocimiento alto sobre CP identificó adecuadamente los casos (Tabla 2).

Conocimiento e identificación de necesidades en cuidados paliativos pediátricos en un instituto especializado de Perú

Tabla 2. Nivel de conocimiento sobre CPP y nivel de identificación de necesidad de CPP

Nivel de conocimiento sobre CPP	Identificación de necesidad de CPP		Total
	Adecuada n (%)	Inadecuada n (%)	
Bajo	18 (72,00)	7 (28,00)	25
Intermedio	130 (88,44)	17 (11,56)	147
Alto	8 (100,00)	-	8
Total	156	24	180

Todos los participantes que lograron identificar adecuadamente la necesidad de CPP tuvieron el antecedente de haber recibido una capacitación previa en CP. Así mismo,

no hubo diferencias respecto al tiempo como especialista de los médicos que identificaron adecuadamente la necesidad de CPP y los que no lo hicieron (Tabla 3).

Tabla 3. Tiempo de especialista y capacitación de acuerdo con el nivel de identificación de necesidad de CPP

Característica	Identificación		p
	Adecuada	Inadecuada	
Tiempo como especialista (años)	13,35 ± 10,52	11,73 ± 10,15	0,48
≤5	46 (29,49)	9 (37,50)	0,42
Capacitación previa en CP	22 (14,10)	-	-

Al comparar los puntajes globales y por dominios del conocimiento sobre CP y el nivel de identificación de la necesidad de CPP, se halló que aquellos participantes con un nivel adecuado de identificación tuvieron puntajes

significativamente mayores que aquellos participantes con un nivel inadecuado en todos los puntajes, excepto en el dominio ético de conocimiento sobre CP (Tabla 4).

Tabla 4. Puntaje de conocimiento sobre CP vs. nivel de identificación de necesidad de CPP

Conocimiento sobre CP	Identificación de necesidad de CPP		p
	Adecuada	Inadecuada	
Global	12 (10-14)*	11 (8-12)*	0,0068[£]
Dominio teórico	4,40 ± 1,16 †	3,71 ± 1,27 †	0,0085[¥]
Dominio ético	3 (3-4)*	3 (3-4)*	0,4050[£]
Dominio legal	3,94 ± 1,70 †	3,17 ± 1,63 †	0,0195[¥]

* Mediana (rango intercuartílico).

† Media ± desviación estándar.

£ Prueba U de Mann-Whitney.

¥ Prueba t de Student para grupos independientes.

Se encontró una correlación positiva débil para el puntaje global de conocimiento sobre CP (Rho: 0,1712; p: 0,0216) y el dominio legal (Rho: 0,17; p: 0,02) con el puntaje de identificación de necesidad de CPP. Para los dominios teórico (Rho: 0,11; p: 0,15) y ético (Rho: 0,04; p: 0,59) no se encontró significancia.

Se realizó un subanálisis de correlación de acuerdo con las variables sexo, tipo de especialidad, ser de una especialidad

diferente a la de pediatría, tener una subespecialidad, tener un tiempo mayor a cinco años de especialidad y haber tenido una capacitación previa en CP. De acuerdo con la Tabla 5, se halló que la correlación entre el puntaje global de conocimiento sobre CP y el puntaje de identificación de necesidad de CP se mantenía positiva débil en el subgrupo de participantes masculinos, de especialidad clínico-quirúrgica y en aquellos participantes de especialidad no pediátrica.

Tabla 5. Subanálisis de coeficiente de correlación de Spearman para el puntaje global de conocimiento sobre CP vs. puntaje global de identificación de necesidad de CPP

Variable de subanálisis	Rho	p
Sexo masculino	0,2903	0,0061
Especialidad clínico-quirúrgica	0,2768	0,0223
No pediatras	0,2511	0,0122
Tiene subespecialidad	0,2350	0,0660
Tiempo de especialidad >5 años	0,1217	0,1763
Capacitación previa en CPP	0,0546	0,8094

DISCUSIÓN

La mayoría de los participantes tenía entre 30 y 39 años y el 51,00 % eran mujeres. Estos porcentajes en el grupo etario y género fueron similares a los participantes del estudio colombiano de Florez et al. ⁽¹⁵⁾. En contraste, el estudio mexicano de Sánchez et al. incluyó un mayor porcentaje de participantes mujeres y el 80,00 % tenía entre 26 y 32 años ⁽²¹⁾.

En cuanto al tipo de especialidad, se agruparon en dos categorías: clínicas y clínico-quirúrgicas. La mayor parte de los especialistas fueron médicos de especialidades clínicas; como era de esperar, la mayoría de los participantes fueron pediatras (45,00 %), similar a lo reportado en los diferentes estudios realizados en hospitales pediátricos de tercer nivel ^(15,21), así como en centros primarios de atención ^(11,22). El 34,00 % de los participantes contaba con una subespecialidad, entre las cuales la más frecuente fue medicina intensiva; este porcentaje fue similar a la proporción de subespecialistas incluida en el estudio colombiano de Florez et al. ⁽¹⁵⁾, que representó el 25,90 %. Esto podría deberse a la complejidad de los casos en el hospital donde se realizó el estudio, ya que es un centro de referencia para pacientes de todo el país con mayor capacidad resolutoria en pacientes pediátricos, en el que la especialidad de cuidados intensivos se encuentra bastante concentrada. Se debe tener en cuenta que los CP son un componente integral de la práctica óptima de las unidades de cuidados críticos para pacientes pediátricos que enfrentan enfermedades potencialmente mortales ⁽²³⁾.

En la presente investigación, solo el 12,00 % de los participantes había recibido capacitación previa sobre CP. Esta cifra baja fue similar a la reportada en el estudio a nivel nacional en Colombia que fue realizado por Florez et al. ⁽¹⁵⁾, quienes reportaron que únicamente el 13,00 % de los médicos encuestados había recibido capacitación. Al respecto, es importante destacar que, al haber sido un estudio nacional, las realidades en los centros de trabajos fueron diferentes y solo el 22,00 % de los hospitales en los que laboraban los participantes contaba con una unidad de CPP. Asimismo, en un estudio realizado

entre pediatras de atención primaria en Asturias, España, solo el 22 % había recibido algún tipo de formación sobre CPP y el 100,00 % de los entrevistados consideraron que necesitaban recibir capacitación ⁽¹¹⁾. En el estudio de Mota et al. ⁽²⁴⁾ desarrollado en un hospital infantil de tercer nivel, el 40,90 % de los participantes señalaron la necesidad de capacitarse en CP. En contraste, Silva et al. ⁽²⁵⁾ reportaron que el 79,00 % del personal de enfermería en un servicio de oncología pediátrica había recibido capacitación en CPP. El centro hospitalario en el que se realizó la presente investigación cuenta con una unidad de CPP, por lo cual se esperaba que el porcentaje de capacitación hubiese sido mayor. Ante esto, se hace notorio que es necesaria la implementación de políticas públicas que incorporen los CPP dentro de los planes de salud institucionales, así como en el currículo de instrucción de estudiantes de medicina y médicos residentes ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Otra de las barreras que se debe tratar de contrarrestar es la dificultad de la comunicación entre especialistas, independientemente del rango y servicio de labores ⁽²⁹⁾.

La mayoría de los participantes (30,56 %) tuvo una experiencia menor o igual a cinco años, similar a la muestra incluida en los estudios de Florez et al. (42,60 %), Sánchez et al. (55,00 %) y Astray et al.; es decir, la mayoría de los participantes podrían considerarse especialistas jóvenes ^(15,21,22). En contraste, en la muestra de los estudios de Rendón-Macias et al. y Moya-Dionisio et al., la mayoría de los participantes tuvo más de diez años de experiencia como especialistas ^(11,20). Por otro lado, Sánchez et al. hallaron que los médicos con más de diez años de experiencia y de más de 39 años de edad identificaron mejor los casos pediátricos de CP, aunque en el análisis estadístico la diferencia con los otros grupos etarios no fue significativa ⁽²¹⁾.

El rango de puntajes obtenidos fue amplio (1 a 19 puntos, de un puntaje máximo posible de 24), lo que repercute en la variabilidad de los resultados. El promedio del puntaje global de conocimiento sobre CP fue $11,65 \pm 2,83$. De los tres dominios abarcados en el cuestionario (teórico, ético

y legal), el ético fue el que tuvo un menor puntaje; esto podría deberse a que enfrentar el reconocimiento de un paciente terminal o en otras condiciones en que se requiere CP representa un dilema bioético, lo cual hace que el análisis de caso sea abordado desde diferentes perspectivas por cada médico ⁽¹⁸⁾. El presente estudio mostró los datos del puntaje de manera global y por dominios, a diferencia de los estudios revisados, que ponen énfasis en reportar el porcentaje de acierto alcanzado en ítems específicos como el estudio de Moya-Dionisio et al., en el cual el 91,00 % de los médicos pediatras respondió correctamente ante la pregunta si los CPP se deberían iniciar desde el momento del diagnóstico y el 97,00 % consideró que el mejor lugar para que un paciente pediátrico falleciera era su domicilio ⁽¹¹⁾.

La mayoría (81,67 %) de los participantes calificó como un nivel intermedio (de 9 a 16 puntos) de conocimiento sobre CP. De manera similar, el estudio mexicano de Mota et al. reportó que los médicos entrevistados alcanzaron una mediana de 83 puntos de 100; asimismo, el 81,00 % logró dar una respuesta correcta para la definición de CP. Cabe destacar que, en el estudio recientemente mencionado, además de médicos especialistas, se incluyó a personal de enfermería y administrativo, lo cual hace más heterogénea su muestra ⁽²⁴⁾.

El puntaje promedio del cuestionario de identificación de pacientes con necesidad de CPP fue $3,53 \pm 0,93$. Por otro lado, se ha evidenciado que la mayoría de los participantes (86,67 %) presentó un nivel adecuado de identificación de necesidad de CPP; es decir, pudieron identificar correctamente de tres a más casos. Estos resultados son similares a los del estudio de Sánchez et al., en el cual más del 60 % de los médicos entrevistados pudieron identificar el caso de un paciente que requirió de CP; no obstante, no todos respondieron con certeza, probablemente debido a la consideración de ciertas patologías que se creen de mal pronóstico, como las enfermedades oncológicas, que en la mayoría de las veces se califican *a priori* como enfermedades de desenlace no favorable, independientemente del tiempo en el cual este desenlace pudiera ocurrir y sin tomar en cuenta los diversos tipos de cáncer y sus supervivencias ^(15,21).

El 28,00 % de los participantes con un nivel de conocimiento bajo sobre CP no pudo identificar adecuadamente los casos con necesidad de CPP, mientras que el 100,00 % de los participantes con un nivel de conocimiento alto identificó adecuadamente los casos. Sin embargo, se halló una correlación estadísticamente significativa positiva débil para el puntaje global de conocimiento sobre CP y el dominio legal con el puntaje de identificación de necesidad de CPP. Esta podría explicarse por un evento reportado por el estudio de Sánchez et al., quienes hallaron que, a pesar de que la mayoría de los participantes fueron capaces de identificar adecuadamente los casos de pacientes que requirieron de CP, más de la mitad

no supo cuál sería su manejo correcto; es decir, a pesar de tener un conocimiento teórico suficiente para definir CPP, no se tenían las capacidades prácticas para la elección terapéutica en pacientes con requerimientos de CP ⁽²¹⁾. Asimismo, en el estudio de Silva et al. ⁽²⁵⁾, a pesar de que la mayoría del personal de enfermería entrevistado había sido capacitado en CPP, muy pocos identificaron el momento de transición en el que un paciente pediátrico oncológico debía necesitar CP ⁽⁸⁾. Esto refuerza la idea de que además de implementar capacitaciones teóricas, las sesiones de aprendizaje deben enfocarse en el planteamiento y resolución de casos clínicos de pacientes con necesidad de CPP por diferentes enfermedades de base ⁽²⁷⁾.

Previamente en nuestra institución, Garaycochea et al. ⁽³⁰⁾ describieron el grado de conocimientos, actitudes y motivaciones sobre CPP en el personal de salud del INSN, y también exploraron la opinión sobre el funcionamiento de la unidad. Incluyeron a 153 participantes, entre médicos, enfermeros y otro personal de salud. De estos, el 51,00 % de médicos, el 46,00 % de enfermeras y el 38,00 % de otros profesionales encuestados mostraron un grado de conocimiento bajo sobre CP. En relación con las actitudes, identificaron que los médicos tenían una mayor tendencia a la limitación de esfuerzo terapéutico en comparación con el grupo de enfermeras y otros profesionales que eran más cercanos a la atención de CP. No obstante, con relación a la motivación, identificaron que existía un nivel de motivación alto en brindar CPP a los pacientes con enfermedades crónicas y a aquellos con necesidades especiales.

En conclusión, la mayoría de los participantes calificaron como un nivel de conocimiento intermedio. El dominio con menor puntuación fue el ético. De manera cualitativa, la mayoría de los participantes presentó un nivel adecuado de identificación de necesidad de CPP. Se halló una correlación significativa pero débil entre el puntaje global de conocimiento sobre CP y la identificación de necesidad de CPP. Por otro lado, la correlación fue significativa pero débil entre el dominio legal y el puntaje global de identificación de necesidad de CPP. En base a los hallazgos, se recomienda la implementación de programas de capacitación sobre CPP en médicos especialistas enfocados tanto en el aspecto teórico como práctico. Los cuestionarios utilizados en esta investigación podrían utilizarse como medio de evaluación previo y posterior a la intervención de capacitación. Se sugiere la replicación de este estudio con participantes de diferentes hospitales, con el objetivo de incrementar la validez externa de los resultados.

Contribución del autor: ADAH se encargó de la concepción de la idea, estructuración del proyecto, recolección de datos, análisis de datos y redacción del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: La autora financió este

artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Cuidados paliativos [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
- Radbruch L, De Lima L, Knaut F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining palliative care—a new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020;60(4):754-64.
- Pastrana T, De Lima L, Sánchez-Cárdenas MA, Van Steijn D, Garralda E, Pons JJ, et al. Atlas de cuidados paliativos en latinoamérica 2020. 2a ed. Houston: IAHP Press.
- Sociedad Peruana de Cuidados Paliativos. Quiénes somos [Internet]. Perú: Sociedad Peruana de Cuidados Paliativos; 2021. Disponible en: <https://sppc-paliativos.org/quienes-somos/>
- Organización Panamericana de la Salud. Módulos sobre cuidados paliativos pediátricos [Internet]. Washington DC: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/modulos-sobre-cuidados-paliativos-pediaticos>
- Garaycochea Cannon V. Cuidados intensivos y cuidados paliativos pediátricos. *Rev Iberoam bioét* [Internet]. 2022;18:01-14.
- Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña. Profesionales del INSN se ponen el sombrero para atender a pacientes de cuidados paliativos pediátricos [Internet]. Perú: Plataforma digital única del Estado Peruano; 2023. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/insn/noticias/850809-profesionales-del-insn-se-ponen-el-sombrero-para-atender-a-pacientes-de-cuidados-paliativos-pediaticos>
- Inserra A, Narciso A, Paolantonio G, Messina R, Crocoli A. Palliative care and pediatric surgical oncology. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2016;25(5):323-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27955737/>
- Benini F, Papadatou D, Bernadà M, Craig F, De Zen L, Downing J, et al. International standards for pediatric palliative care: from IMPaCCT to GO-PPaCS. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2022;63(5):e529-43.
- Jankovic M, De Zen L, Pellegatta F, Lazzarin P, Bertolotti M, Manfredini L, et al. A consensus conference report on defining the eligibility criteria for pediatric palliative care in Italy. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2019;45(89):1-5.
- Moya-Dionisio V. Conocimiento sobre cuidados paliativos pediátricos de los pediatras de atención primaria del principado de Asturias, España. *Bol med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2020;77(4):195-201.
- Bergstraesser E, Hain RD, Pereira JL. The development of an instrument that can identify children with palliative care needs: the Paediatric Palliative Screening Scale (PaPaS Scale): a qualitative study approach. *BMC Palliat Care* [Internet]. 2013;12(20):1-14.
- Bernardá M, Dall'Orso P, Fernández G, Le Vera V, González E, Bellora R. Abordaje del niño con una enfermedad pasible de cuidados paliativos. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2010;81(4):239-47.
- DiDomizio PG, Millar MM, Olson L, Murphy N, Moore D. Palliative care needs assessment for pediatric complex care providers. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2023;65(2):73-80.
- Florez SP, Tovar MB, Leon MX, Villegas K, Villamizar DDP, Granados CE. Caracterización del conocimiento en cuidado paliativo pediátrico y percepción de barreras por parte de los pediatras y residentes de pediatría. *Med paliat* [Internet]. 2015;22(4):127-35.
- Kaye EC, Rubenstein J, Levine D, Baker JN, Dabbs D, Friebert SE. Pediatric palliative care in the community. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(4):315-33.
- Weaver MS, Heinze KE, Kelly KP, Wiener L, Casey RL, Bell CJ, et al. Palliative care as a standard of care in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2015;62(Suppl 5):S829-33.
- Feudtner C, Nathanson PG. Pediatric palliative care and pediatric medical ethics: Opportunities and challenges. *Pediatrics* [Internet]. 2014;133(Suppl 1):S1-7.
- Hernández Nieto R. Contributions to Statistical: The coefficients of proportional variance, content validity and kappa. Merida: BookSurge Publishing; 2002.
- Rendón-Macías ME, Olvera-González H, Villasis-Keever M. El paciente pediátrico en etapa terminal: un reto para su identificación y tratamiento. Encuesta a médicos pediatras y residentes. *Rev invest clin* [Internet]. 2011;63(2):135-147.
- Sánchez F, Palomo M, Castelán-Martínez OD, Gaytan JF, Castorena I, Olivar V. Explorando el conocimiento de los médicos y su actitud en pacientes pediátricos en cuidados paliativos. *GAMO* [Internet]. 2015;14(6):353-8.
- San-Martín A. Encuesta sobre cuidados paliativos a pediatras de Atención Primaria en un área sanitaria de Madrid. *Pediatr aten prim* [Internet]. 2010;12(45):33-40.
- Hanim Buang SN, Wee Loh S, Hui Mok Y, Hau Lee J, Hwee Chan Y. Palliative and critical care: Their convergence in the Pediatric Intensive Care Unit. *Front Pediatr* [Internet]. 2022(10):907268.
- Mota y Hernández FR, Paredes-Téllez MA, Rivas-Ruiz R, Villanueva-García D. Conocimiento de cuidados paliativos pediátricos del personal de salud de un hospital de tercer nivel. *Rev Conamed* [Internet]. 2017;22(4):179-84.
- Silva TP, Silva LF, Cursino EG, Moraes JRMM, Aguiar RCB, Pacheco STA. Palliative care at the end of life in pediatric oncology: a nursing perspective. *Rev Gaúcha Enferm*. 2021;42:e20200350.
- Garaycochea Cannon V. Cuidados paliativos pediátricos como modelo de atención para niños con necesidades especiales de atención. *Rev Peru Pediatr* [Internet]. 2022;74(2):29-33.
- Hasan F, Weingarten K, Cada M, Wilejto M. Palliative care training for pediatric hematology/oncology fellows: a Canadian perspective. *J Cancer Educ* [Internet]. 2023;38:167-74.
- Wolfe J, Bluebond-Langner M. Paediatric palliative care research has come of age. *Palliat Med* [Internet]. 2020;34(3):259-61.
- Walter JK, Hill DL, DiDomenico C, Parikh S, Feudtner C. A conceptual model of barriers and facilitators to primary clinical teams requesting pediatric palliative care consultation based upon a narrative review. *BMC Palliat Care* [Internet]. 2019;18(116).
- Garaycochea Cannon VA. Conocimientos, actitudes y motivaciones del personal de salud del Instituto Nacional de Salud del Niño sobre cuidados paliativos pediátricos, Lima - Perú, 2016 [Internet]. Lima: Repositorio UARM; 2019. Disponible en: <https://repositorio.uarm.edu.pe/items/d582c0c5-6945-46c6-ad25-b5fb35e1cec4>

Conocimiento e identificación de necesidades en cuidados paliativos
pediátricos en un instituto especializado de Perú

Correspondencia:

Angela Debora Argume Huaylinos

Dirección: Av. Brasil 660, Breña. Lima, Perú.

Teléfono: +51 984 102 401

Correo electrónico: angelaargumehuaylinos@gmail.com

Recibido: 3 de enero de 2024

Evaluado: 20 de febrero de 2024

Aprobado: 26 de febrero de 2024

© 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 iD

Angela Debora Argume Huaylinos  <https://orcid.org/0009-0006-0247-0219>

Identificación de inhibidores de PI3K α mediante diseño de farmacóforos y reposicionamiento farmacológico[†]

Paolo Wong Chero ^{1,a}; Daniel Ramírez Lupuche ^{1,b}; Richard Zapata Dongo ^{1,c}; Brenda Moy Díaz ^{1,d}; Stefany Infante Varillas ^{1,e}; Juan Faya Castillo* ^{1,f}

RESUMEN

Objetivo: PI3K es una de las proteínas más comunes que sufren mutaciones en el cáncer, ello genera que se altere su función en la regulación del metabolismo, la inmunidad, entre otros. A pesar de haberse identificado fármacos específicos para la PI-3K, se ha evidenciado una resistencia notable a estas terapias. Por tal razón, la búsqueda de nuevos inhibidores es de vital importancia. Este proyecto propone una estrategia basada en herramientas computacionales *in silico* para el cribado de fármacos previamente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), con el objetivo de evaluar la posibilidad de su uso en el reposicionamiento farmacológico.

Materiales y métodos: Este estudio obtuvo la secuencia de PI3K α de la base de datos UniProt y su estructura tridimensional de AlphaFold. Posteriormente, se realizó un acoplamiento con el adenosín trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) y sus inhibidores selectivos: inavolisib, taselisib, CH5132799, alpelisib y ZSTK474. El análisis de las interacciones fármaco-proteína se realizó en el programa PLIP, y la visualización en PyMol. Con esta información se generaron los farmacóforos, que servirían de modelo para ejecutar un cribado virtual con el programa PHARMIT, utilizando la biblioteca de medicamentos aprobados por la FDA (<https://pharmit.csb.pitt.edu/search.html>).

Resultados: Basado en la interacción de los inhibidores selectivos de PI3K α , se obtuvieron las posiciones atomísticas claves de la interacción fármaco-proteína y, de esta manera, se generaron nueve farmacóforos. Mediante el cribado virtual se identificaron 22 fármacos que cumplían las características propuestas. Con respecto a la energía de unión, 10 de los fármacos tenían valores de kcal/mol iguales o superiores a los inhibidores de PI3K α . Finalmente, se seleccionaron tres fármacos que podrían usarse para el reposicionamiento farmacológico.

Conclusiones: Este estudio propone al fostamatinib, al pralatrexato y al entecavir como candidatos potenciales para el reposicionamiento farmacológico. Adicionalmente, se sugiere que los nueve farmacóforos creados puedan utilizarse en otras bases de datos farmacológicas, para así identificar nuevas moléculas y/o fármacos que podrían usarse en el reposicionamiento farmacológico. Se insta a continuar con los estudios *in silico* e *in vitro* de los fármacos propuestos.

Palabras clave: PI-3K; Simulación del Acoplamiento Molecular; Bioinformática; Cáncer; Farmacóforo (Fuente: DeCS BIREME).

Identification of PI3K α inhibitors through pharmacophore design and drug repositioning[†]

ABSTRACT

Objective: PI3K is one of the most frequently mutated proteins in cancer, resulting in changes to its functions in regulating metabolism, immunity, among others. Despite the identification of specific drugs targeting PI3K, significant resistance to these therapies has been observed. Therefore, the search for new inhibitors is crucial. This project proposes a strategy based on *in silico* computational tools for screening Food and Drug Administration (FDA)-approved drugs, aiming to evaluate their potential for drug repositioning.

Materials and methods: This study obtained the sequence of PI3K α from UniProt Knowledgebase and its three-dimensional structure from AlphaFold Protein Structure Database, which were then coupled with adenosine triphosphate (ATP) and its selective inhibitors: inavolisib, taselisib, CH5132799, alpelisib and ZSTK474. Drug-protein interaction analysis was performed using Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) and its visualization was done in PyMOL. Based on this information, pharmacophores were generated as models for virtual screening using PHARMIT and the FDA-approved drug library (<https://pharmit.csb.pitt.edu/search.html>).

Results: Key atomistic positions of drug-protein interactions were identified based on the selective PI3K α inhibitors

1 Universidad de Piura, Facultad de Medicina Humana, Lima, Perú.

^a Médico, magíster en Investigación Biomédica; ^b estudiante de Medicina Humana; ^c biólogo, magíster en Investigación Biomédica; ^d química farmacéutica; ^e bióloga microbióloga, magíster en Investigación Biomédica; ^f biólogo, magíster en Ciencias en Bioinformática.

*Autor corresponsal.

interaction, leading to the generation of nine pharmacophores. A virtual screening resulted in 22 drugs that met the proposed criteria, out of which 10 had binding energy values (kcal/mol) equal to or higher than the PI3K α inhibitors. Subsequently, three drugs with potential use for drug repositioning were selected.

Conclusions: This study proposes fostamatinib, pralatrexate and entecavir as possible candidates for drug repositioning. Additionally, the nine pharmacophores can be utilized in other drug databases for identifying new molecules and/or drugs with potential for drug repositioning. Further *in silico* and *in vitro* studies of the proposed drugs are recommended.

Keywords: PI-3K, Molecular Docking Simulation; Computational Biology; Neoplasms; Pharmacophore (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La gran variabilidad patológica del cáncer y su creciente resistencia farmacológica están limitando cada vez más la eficacia de muchos tratamientos y empeorando el pronóstico de los pacientes ⁽¹⁾. En la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para superar estas dificultades, diversos estudios se vienen enfocando en las vías metabólicas que están comprendidas en el desarrollo y progresión del cáncer, para así encontrar posibles puntos de bloqueo metabólico y detener su avance. Entre esos posibles blancos se encuentra la proteína fosfatidilinositol-3-quinasa (PI-3K). Esta enzima cumple un papel importante en la regulación del metabolismo, la inmunidad y otras funciones celulares; al mismo tiempo, se conoce que el gen PIK3CA es uno de los más comunes que sufre mutaciones en el cáncer (14 % en todos los cánceres), por lo que ya se han desarrollado fármacos dirigidos contra PI-3K en los últimos años ⁽¹⁻³⁾. Se espera que los paninhibidores de la PI-3K puedan ayudar a superar la resistencia del cáncer a una amplia variedad de terapias como la quimioterapia, la radiación y las terapias dirigidas ^(4,5).

La PI-3K es una familia de quinasas de lípidos que se clasifican en tres clases: I, II, y III, donde la clase I se subdivide en dos subtipos A y B ⁽⁶⁾. Son transductores de señales de algunos receptores tirosina quinasa, receptores acoplados a las proteínas G y GTPasas, que regulan, finalmente, diversos procesos celulares como el crecimiento, proliferación, diferenciación, migración, movilidad y apoptosis ^(1,2). Las PI-3K de la clase IA están conformadas por una subunidad reguladora p85 (p85 α , p85B, p55 α , p55 γ , p50 α) y una catalítica p110 (p110 α , p110B, p110 γ , p110 δ) ⁽⁶⁾. La subunidad catalítica p110 consiste en un dominio de unión al adaptador (ADP), un dominio de unión a RAS (RBD), un dominio C₂ de unión a membrana (C₂), un dominio helicoidal y un dominio catalítico C-terminal (secciones N y C-terminal), el cual alberga la región bisagra donde se une el adenosín trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) ⁽²⁾. Por otra parte, la subunidad reguladora p85 está compuesta de los dominios SH3, regiones de homología-punto de ruptura (BH), iSH2, cSH2 y nSH2, los cuales deben separarse de la subunidad p110 para poder activar PI-3K ⁽⁴⁾. Las mutaciones en PI3K que generan una transformación oncogénica están

albergadas en la subunidad catalítica p110 y en los dominios RBD, helicoidal (E542K, E545K) y catalítico (H1047R) ⁽⁷⁾. Las mutaciones somáticas confieren una ganancia de función que conlleva un exceso de actividad por parte de PI-3K ⁽⁴⁾, y potencia los eventos de activación entre p110 y p85 ⁽²⁾. Adicionalmente, se ha observado que cuando se elimina la actividad de PI-3K, el crecimiento del tumor se detiene ⁽⁸⁾.

Con base en la caracterización de la estructura de PI-3K y de su efecto citostático al ser inhibido, se han desarrollado fármacos para lograr la estabilización del tumor ⁽²⁾. Estos fármacos son generalmente inhibidores competitivos del ATP y pueden clasificarse en paninhibidores, inhibidores específicos e inhibidores duales de PI3K/mTOR ⁽⁶⁾. Los primeros inhibidores (paninhibidores) desarrollados fueron la wortmanina y el LY294002 ^(9,10); luego, en 2014, el idelalisib (inhibidor de PI3K δ) se convirtió en el primer inhibidor de PI3K aprobado ⁽²⁾. Hasta la fecha, existen cinco inhibidores de PI-3K aprobados por la FDA: copanlisib, idelalisib, umbralisib, duvelisib y alpelisib ⁽⁶⁾. A pesar de ello, algunas limitaciones han dificultado la realización de los ensayos clínicos y la aprobación de estos fármacos, como la baja tolerancia a los paninhibidores e inhibidores duales de PI3K α /PI3K δ , la resistencia farmacológica intrínseca y adquirida y los bucles de retroalimentación de señalización que neutralizan la inhibición de PI3K ⁽²⁾. Sumado a esta situación, existe también la dificultad para alcanzar la selectividad de isoforma, incluso los actuales inhibidores aprobados pueden afectar a más de una isoforma PI-3K en el entorno clínico ⁽²⁾.

Dentro de los diferentes mecanismos por los que el cáncer desarrolla resistencia a los inhibidores de PI-3K destacan las mutaciones y amplificación de PI-3K, la toxicidad farmacológica, la retroalimentación positiva que conduce a mecanismos compensatorios, el ácido ribonucleico (ARN) no codificante que regula la señalización de PI-3K, el aumento de la producción de insulina y otros mecanismos misceláneos ⁽⁶⁾. Por esta razón, además de la baja selectividad de isoforma, se ha motivado la búsqueda de nuevos fármacos que puedan ayudar a resolver estos problemas. En este estudio, se utilizan técnicas de reposicionamiento farmacológico *in*

silico para encontrar la actividad inhibitoria de PI-3K en fármacos aprobados por la FDA que originalmente no fueron diseñados para esta indicación ⁽¹¹⁾. Se ha empleado una aproximación computacional para identificar rápidamente los fármacos que podrían inhibir competitivamente a PI-3K, utilizando nueve modelos de farmacóforos diferentes. Esta aproximación ofrece un método de bajo costo y rápido para sugerir fármacos, además de contar con información de su seguridad, que ha sido ampliamente estudiada en estudios preclínicos y clínicos necesarios para su aprobación ⁽¹¹⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo y se llevó a cabo mediante ensayos *in silico* en los laboratorios de la Universidad de Piura. Los estudios *in silico* utilizaron aproximaciones y herramientas bioinformáticas especializadas, y se consideró como población el dominio catalítico de PI-3K. Para obtener la estructura de PI3K α (p110), primero se usó la base de datos UniProt (código: P42336) como referencia, ya que las estructuras que están cristalizadas en RCSB-PDB (www.rcsb.org) estaban incompletas. El modelo final del dominio catalítico de PI3K α se obtuvo de Alpha Fold (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>), el cual tiene un nivel de confianza alto.

En la literatura se identificaron los inhibidores de PI3K α y, posteriormente, se encontró su estructura cocrystalizada con estos en el RCSB-PDB (inavolisib: 8EXV, tasesilib: 8EXL, CH5132799: 3APC, alpesilib: 7MYO, ZSTK474: 2WXL). Luego, se alineó cada estructura con el modelo de Alpha Fold en PyMOL. Se eliminó el PI3K α cocrystalizado, y solo se conservó la estructura del inhibidor en complejo con el modelo de Alpha Fold. El mismo proceso se realizó con la estructura cocrystalizada que contiene ATP (PDB: 1E8X).

Variables y mediciones

Los ensayos de aproximación *in silico* consideraron varias variables: los fármacos aprobados por la FDA obtenidos mediante cribado virtual, las energías de unión en kcal/mol derivadas del acoplamiento molecular entre el dominio catalítico de PI-3K y los fármacos, así como los aminoácidos involucrados en la interacción fármaco-proteína.

Para la realización del cribado virtual, se fabricaron farmacóforos usando el servidor web Pharmit (<http://pharmit.csb.pitt.edu/>). Cada farmacóforo se construyó con cinco posiciones claves. Estas posiciones fueron decididas en base a las interacciones inhibidor-proteína (inavolisib, tasesilib, alpesilib, CH5132799 y ZSTK474) más importantes, obtenidas en el servidor web PLIP (<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>).

Se complementó con la búsqueda en la literatura acerca de las regiones y los aminoácidos claves en el proceso de fosforilación entre ATP y PI3K α . Con esta información se definieron las posiciones claves y se obtuvieron sus coordenadas XYZ en Pharmit y PyMOL. El cribado virtual se realizó utilizando la biblioteca de medicamentos aprobados por la FDA. Se consideró una tolerancia de 0,5 en la opción "Receptor-Exclusive shape" para restringir el tamaño de la molécula al bolsillo de unión del ATP.

Las energías de unión se obtuvieron usando el programa YASARA, mediante la opción "BindEnergy". Para este procedimiento, primero se limpiaron las estructuras utilizando la opción "Clean" y se añadieron los hidrógenos faltantes con la opción "AddHydr". Luego, alrededor del sistema se creó una caja de 10 Å para cubrir toda la proteína y, finalmente, se llevó a cabo una minimización de energía seguida del acomplamiento. Los aminoácidos de las interacciones fármaco-proteína se obtuvieron del servidor web PLIP.

Análisis estadístico

Se usó la estadística descriptiva para evaluar la afinidad de la unión entre los fármacos seleccionados y el dominio catalítico de PI-3K. Los valores se expresaron en un gráfico de barras para visualizar la distribución de las energías de unión. Además, se calculó la frecuencia de interacciones específicas en los fármacos seleccionados como candidatos al reposicionamiento farmacológico.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de Piura (Nro: PREMED0820219). Al ser un estudio con abordaje *in silico*, no se requirió la intervención de seres humanos o el uso de muestras biológicas. Se desarrolló en los laboratorios de investigación de Cultivo Celular, Inmunología y Biología Celular y Análisis de Proteína y Bioinformática de la Universidad de Piura.

RESULTADOS

En base a las interacciones y la literatura, en este estudio se propone nueve modelos de farmacóforos (Tabla 1), cada uno con cinco características, donde se reflejan las posiciones más importantes usadas por los inhibidores existentes y las regiones de unión del ATP en las quinasas ⁽¹²⁾. Los farmacóforos 1, 2 y 3 contienen posiciones que se ubican en la región de adenina y la región enterrada. Los farmacóforos 4 y 5 agregan posiciones en la región accesible al solvente, los 6 y 7 agregan posiciones en la región del azúcar, mientras que 8 y 9 lo hacen en la región de unión al fosfato.

Identificación de inhibidores de PI3K α mediante diseño de farmacóforos y reposicionamiento farmacológico

Tabla 1. Modelos de farmacóforos y sus distintas características

Modelo	Características
Farmacóforo 1	HBA1, Hyd1, HBA2, Hyd2, HBA3
Farmacóforo 2	HBA1, Hyd1, HBA4, Hyd2, HBA3
Farmacóforo 3	HBA1, Hyd1, Hyd3, HBA5, HBA6
Farmacóforo 4	HBA1, Hyd1, HBD01, Hyd2, HBA3
Farmacóforo 5	HBA1, Hyd1, Hyd2, HBA3, HBA7
Farmacóforo 6	HBA1, Hyd1, Hyd2, HBA3, HBD02
Farmacóforo 7	HBA1, Hyd1, Hyd2, HBA3, HBA8
Farmacóforo 8	HBA1, Hyd1, Hyd2, HBA3, HBA9
Farmacóforo 9	HBA1, Hyd1, Hyd2, HBA3, HBA10

HBD0: Enlace de hidrógeno donador; HBA: enlace de hidrógeno aceptor; Hyd: hidrofóbico; Aro: aromático.

Los modelos de farmacóforos generados fueron usados para buscar fármacos que contengan estas características en la biblioteca de medicamentos aprobados por la FDA, disponible en Pharmit. Inicialmente, se obtuvo un total de 33 fármacos en los nueve modelos propuestos (Tabla 2).

Luego de identificar aquellos que se encontraban repetidos en más de un modelo de farmacóforo, se procedió a elegir solo uno, según su energía de unión, y eliminar el resto. Al finalizar este proceso, se mantuvieron 22 fármacos.

Tabla 2. Fármacos obtenidos en cada modelo

Modelo	Fármacos aprobados por la FDA
1	Sulfadoxina, cefonicida, apalutamida
2	Entecavir
3	Cefamandol, dexametasona, sulfametazina, terazosina, trazodona
4	Azilsartán, larotrectinib, regadenosón, sildenafil
5	Ceftazidima, entecavir, omeprazol, regadenosón, ritodrina, vardenafilo
6	Nelarabina, riboflavina
7	Azelastina, bosentán, entecavir, fostamatinib, riboflavina, tenofovir
8	Fostamatinib, pralatrexato
9	Entecavir, nizatidina, pralatrexato, tedizolid

Para cada fármaco obtenido se midió la energía de unión (kcal/mol) del complejo formado por PI3-K y los fármacos aprobados por la FDA. Lo mismo se hizo para los inhibidores existentes de PI-3K (inavolisib, tselisib, CH5132799, alpelisib, ZSTK474) con PI-3K (Figura 1A).

Dentro de los fármacos aprobados por la FDA, pralatrexato (57,2 kcal/mol) y entecavir (56,1 kcal/mol) fueron los que tenían mayor energía de unión a PI-3K, incluso llegando a superar la mayoría de los inhibidores de PI-3K (alpelisib: 53,28 kcal/mol, inavolisib: 53,13 kcal/mol, CH5132799: 43,31 kcal/mol, ZSTK474: 47,02 kcal/mol). Dentro de los inhibidores existentes de PI3K α , tselisib

(59,75 kcal/mol) fue el que tenía el mayor valor de energía de unión y, además, era superior a todos los otros fármacos.

Se restaron los valores de energía de unión individuales de los fármacos aprobados por la FDA, que se obtuvieron en el cribado virtual con el promedio de los inhibidores específicos ya existentes para PI-3K. Con esto se pudo identificar diez posibles candidatos que tenían una energía de unión dentro del rango de -10 y +10 (Figura 1B). En la Tabla 3, se describen las características de los enlaces que estos diez fármacos candidatos al reposicionamiento tienen con el sitio activo de PI3K α .

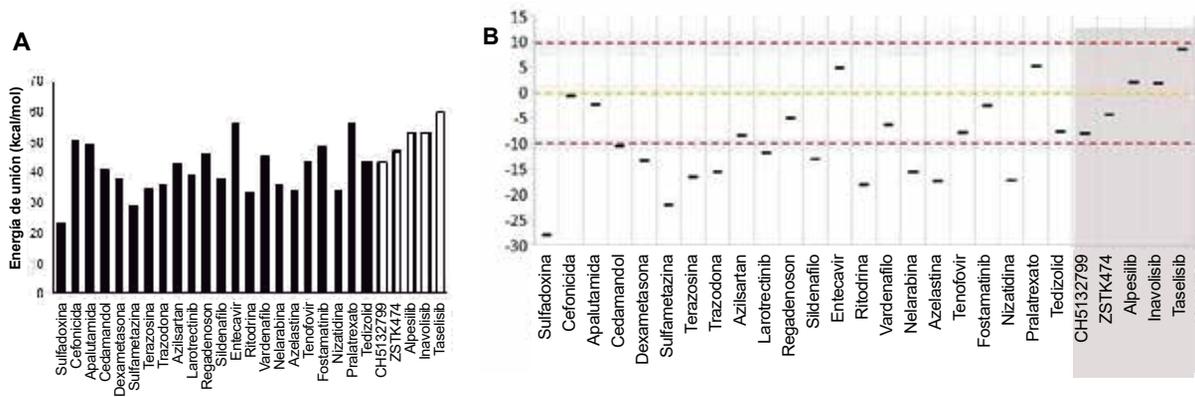


Figura 1. Energía de unión entre PI3K y fármaco. A. Las barras negras representan la energía de unión de PI-3K con los fármacos aprobados por la FDA para otros usos, mientras que las barras blancas representan la energía de unión de PI-3K con sus inhibidores específicos desarrollados. B. Diagrama de dispersión de la energía de activación entre PI3K α y fármacos. Se consideró como aceptable la energía de unión de los fármacos que se encontraban entre el rango de -10 a +10 (líneas rojas). En sombreado gris, se aprecia los fármacos inhibidores específicos de PI3K α .

Tabla 3. Características de los fármacos candidatos al reposicionamiento

Fármacos	Energía de unión (kcal/mol)	Puentes de hidrógeno	Interacciones hidrofóbicas	<i>Pi-stacking</i>	Puentes de sal
Fostamatinib	48,7	Arg770 His855 Gln859 Asp933	-	-	Arg770
Entecavir	56,1	Ser773 Ser774 Val851 Gln859 Ser919 Asp933	Ile800 Ile932	-	-
Pralatrexato	56,4	Ser774 Lys802 Asn853 Ser854 Gln859	Ile800 Tyr836 Val850 Val851 Ile932	-	-
Tedizolid	43,6	Asp810 Gln859 Asp933	Ile800 Ile848 Ile932	Trp780	Asp810 Asp933
Tenofovir	43,5	Asp810 Gln859 Asp933	Trp780 Ile800 Val850 Gln859	Trp780	-
Vardenafilo	45	Arg770 Val851 Ser854 Gln859	Trp780 Ile800 Ile932 -	Trp780	-

Identificación de inhibidores de PI3K α mediante diseño de farmacóforos y reposicionamiento farmacológico†

Fármacos	Energía de unión (kcal/mol)	Puentes de hidrógeno	Interacciones hidrofóbicas	Pi-stacking	Puentes de sal
Regadenosón	46,2	Val851 Ser854 Gln859 Asp933		-	
Apalutamida	49	Val851 Ser854 His855 Gln859 Asp933	Trp780 Ile848 Val851 Phe930 Ile932	-	-
Cefonicida	50,6	Val851 Asn853 Ser854 His855 Gln859	Ile800 Tyr836 Ile848 Ile932	-	-
Azilsartán	42,9	Arg770 Gln859 Asp933	Ile800 Lys802 Tyr836 Ile848 Val851 Thr856 Ile932	-	Lys802

DISCUSIÓN

De los diez fármacos antes mencionados, se han seleccionado tres en particular: fostamatinib, pralatrexato y entecavir, para su posible reposicionamiento farmacológico, tomando como base sus interacciones *in silico* y estudios de sus posibles usos en cáncer.

El fostamatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa esplénica (spleen tyrosine kinase, Syk), que ha sido aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia autoinmune crónica en los pacientes en los que ha fallado la terapia convencional ⁽¹³⁾, aunque su uso viene siendo evaluado también en otras patologías ⁽¹⁴⁾. Estudios previos han demostrado que la proteína Syk es un mediador molecular clave en la regulación de la plasticidad epitelial-mesenquimal y en la transición epitelial-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés). Este proceso es fundamental para el desarrollo de la metástasis a partir de un tumor primario ⁽¹⁵⁾. Si bien inicialmente se identificó que los tejidos de pacientes con cáncer presentaban menor expresión de Syk, lo que llevaría a ubicarlo como un posible supresor de tumores ⁽¹⁶⁾, estudios experimentales han encontrado que tendría una participación directa en la EMT y sugieren que su inhibición —usando fostamatinib, por ejemplo—

podría disminuir la probabilidad de metástasis ^(15,17). A nivel de ensayos clínicos, los resultados de fostamatinib aún no son concluyentes, ya que muestran una tolerancia variable y una baja efectividad en algunos tumores sólidos ^(14,18). La interacción del fostamatinib con quinasas distintas a Syk, como Flt3, JAK, c-Kit, Lck o RET, ya se ha identificado ⁽¹⁴⁾, aunque su uso como un posible inhibidor de PI-3K aún no se ha evaluado. En nuestro hallazgo *in silico*, la interacción del fostamatinib con PI-3K se caracteriza por formar puentes de hidrógeno con His855, Gln859, Asp933 y Arg770, tal como se aprecia en la Figura 2A. Estas interacciones también están presentes en los inhibidores ya existentes de PI3K α y el ATP. Los enlaces con los residuos de His855 y Gln859 podrían ayudar a tener una mayor especificidad respecto a PI3K α ⁽¹⁹⁾. Se ha visto que la carboxiamida de alpelisib, taselisib e inavolisib también se une a la Gln859 ⁽²⁾, lo que podría sugerir que este residuo cumple un rol importante en diferenciar la afinidad entre PI3K α y las otras isoformas ⁽¹⁹⁾. El Asp933 pertenece al motivo DFG (aspartato, fenilalanina y glicina), que está conservado en todas las proteínas quinasas y desempeña una función crítica en la catálisis. Este motivo se une al ion Mg²⁺ para orientar al fosfato y del ATP durante su transferencia ⁽²⁰⁾. Cabe resaltar que este residuo también es un blanco frecuente de unión para los inhibidores de PI3K α anteriormente mencionados ⁽²⁾.

Por otro lado, el pralatrexato es un fármaco que se usa para tratar formas avanzadas o recurrentes de linfoma de células T periféricas. Se trata de un antimetabolito inhibidor análogo del ácido fólico, por lo que impide la replicación del ADN y el ciclo celular. Algunos estudios preclínicos han mostrado un efecto alentador del pralatrexato en el neuroblastoma de alto riesgo (incluso superior al metotrexato) ⁽²¹⁾, y superior a otros antimetabolitos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) recurrente o refractario y algunos otros tipos de linfomas ⁽²²⁾. Inclusive, se ha sugerido que se considere al pralatrexato como un fármaco para reposicionamiento en el tratamiento de la COVID-19, dado su efecto viral añadido a su rol antineoplásico ⁽²³⁾. No se ha encontrado literatura que describa el efecto del pralatrexato en la quinasa PI3K α ni en cánceres con alto índice de mutación de esta enzima, por lo que nuestro hallazgo podría aportar nuevas luces en su uso futuro. En la Figura 2B se muestra la interacción de pralatrexato y PI3K α , donde se destaca, además de la Gln859, su enlace con la Lys802 catalítica y la Ser854. Se ha descrito que la Lys802 participa en la reacción de transferencia del fosfato en p110 α ^(20,24,25) y es blanco de interacción en el inhibidor específico de PI3K α , CH5132799 ⁽²⁾. Por otra parte, se ha reportado que existen enlaces entre la Ser854 y alpelisib, taselisib e inavolisib ⁽²⁾, lo que sugiere que también es un importante residuo en la función catalítica de PI3K α .

El entecavir es un antiviral de tipo nucleosídico utilizado desde hace casi dos décadas para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, cuyo efecto biológico es la inhibición de la replicación viral ⁽²⁶⁾. Al ser un análogo de la guanina, su papel en la terapia contra el cáncer ha sido evaluado en aproximaciones de reposicionamiento farmacológico *in silico*, en donde se sugiere su posible rol como quimioterápico en cáncer de mama, ovario y próstata, y en tejidos con alta actividad de PARP-1 ^(27,28). Sin embargo, no se evalúa su posible rol inhibidor de quinasa clave en la progresión del cáncer como PI3K α , cuya interacción es graficada en la Figura 2C. De igual forma que con el fostamatinib, presenta la unión con la Gln859 y el Asp933, lo que le conferiría las características antes descritas. Además, se indica que interactúa con la Val851, que se encuentra en la región bisagra de la quinasa. Este mismo residuo es blanco en otros inhibidores conocidos para PI3K α , como alpelisib, taselisib, inavolisib y CH5132799 ⁽²⁾.

Finalmente, cabe resaltar que otros fármacos con buenos resultados *in silico* contra PI3K ya están siendo evaluados en la terapia contra el cáncer. Un ejemplo es el tenofovir, un medicamento utilizado contra la infección por el VIH, que ha demostrado efectos en algunos tipos de cáncer recurrente o avanzado, como el carcinoma hepatocelular ^(29,30).

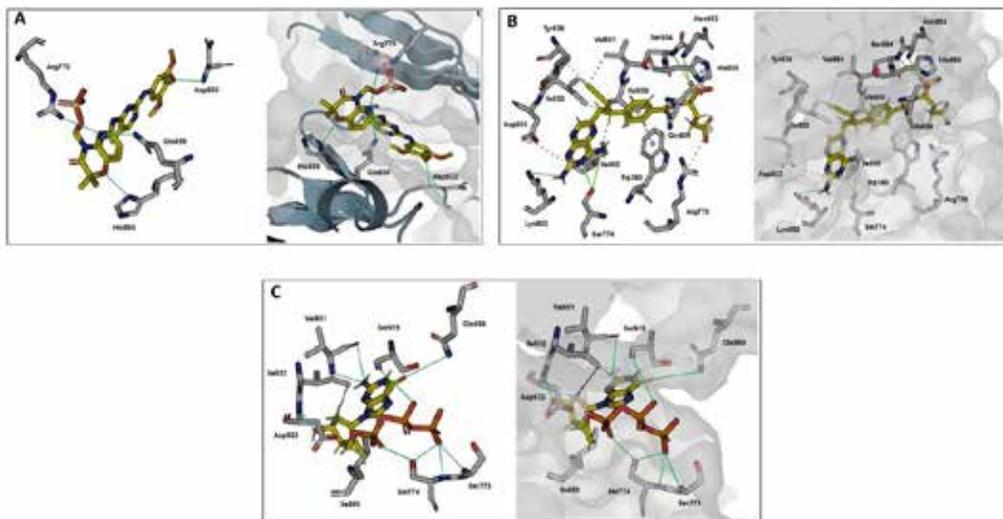


Figura 2. Interacción fármaco-proteína. A. Interacción entre fostamatinib y PI3K. B. Interacción entre pralatrexato y PI3K. C. Interacción entre entecavir y PI3K. Todas las interacciones se muestran en formato *stick* (izquierda del recuadro) y formato *surface* (derecha del recuadro). Los puentes de hidrógeno están representados con líneas de color verde.

En conclusión, este estudio identificó diez fármacos con probabilidad de reposicionamiento farmacológico en el tratamiento del cáncer mediante su interacción con PI3K α . De estos, fostamatinib, pralatrexato y entecavir fueron seleccionados debido a sus interacciones *in silico* y estudios de sus posibles usos en cáncer. Estos fármacos están en fase de pruebas experimentales o ensayos clínicos, donde su blanco de interacción son las proteínas quinasas; por lo tanto, la posibilidad de que interactúen con PI3K α es viable. Además, este proyecto generó nueve farmacóforos que pueden usarse en diferentes bases de datos especializadas para la búsqueda de nuevas moléculas y/o fármacos con capacidad potencial para el reposicionamiento farmacológico. Por consiguiente, se sugiere continuar con la exploración *in silico* e *in vitro*, enfocándose en evaluar el rol de estos fármacos en la inhibición de PI3K α y en los tipos de neoplasias en los que la actividad de esta quinasa o sus mutaciones jueguen un papel clave.

Agradecimientos: A la Dra. Silvia Suárez Cunza, del Instituto de Bioquímica y Nutrición “Alberto Guzmán Barrón” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por su revisión y observaciones al presente artículo.

Contribuciones de los autores: PWC, SIV y JFC fueron responsables de la conceptualización del estudio; PWC, DRL y JFC efectuaron la curación de los datos, y PWC, DRL, RZD y JFC se hicieron cargo del uso de los softwares para el estudio. Además, PWC, DRL, RZD, BMD y JFC realizaron el análisis formal del estudio, así como de la investigación, y SIV y RZD adquirieron el financiamiento de Concytec-Prociencia. La recopilación de datos fue llevada a cabo por PWC, DRL, RZD y JFC. Asimismo, SIV, RZD y JFC propusieron el método de la investigación, y PWC y DRL redactaron el borrador original. Todos los autores realizaron la redacción, revisión y edición del artículo.

Fuentes de financiamiento: La investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (Concytec) a través del programa Prociencia, por el proyecto “Determinación *in vitro* de nuevas dianas terapéuticas en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para la mutación del gen linfoma anaplásico quinasa (ALK) resistente a inhibidores selectivos de la proteína ALK”, con número de contrato: 375-2019-FONDECYT y financiado por la Universidad de Piura por el proyecto código PI2106, “Patrón metabólico y expresión de la vía PI3K/AKT en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK+ resistentes a inhibidores de tirosina quinasa”.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Astudillo-de la Vega H, Ruiz-García E, Martínez-Cedillo J, Ochoa-Carrillo FJ. El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2010;9(3):117-26.
2. Vanhaesebroeck B, Perry MWD, Brown JR, André F, Okkenhaug K. PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2021;20(10):741-69.
3. Zhang Y, Kwok-Shing Ng P, Kucherlapati M, Chen F, Liu Y, Tsang YH, et al. A Pan-Cancer Proteogenomic Atlas of PI3K/AKT/mTOR Pathway Alterations. *Cancer Cell* [Internet]. 2017;31(6):820-32.
4. Zhang M, Jang H, Nussinov R. PI3K inhibitors: review and new strategies. *Chem Sci* [Internet]. 2020;11(23):5855-65.
5. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2005;4(12):988-1004.
6. Mishra R, Patel H, Alanazi S, Kilroy MK, Garrett JT. PI3K inhibitors in cancer: Clinical implications and adverse effects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(7):3464.
7. Arafeh R, Samuels Y. PIK3CA in cancer: The past 30 years. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;59:36-49.
8. Clarke PA, Workman P. Phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors: addressing questions of isoform selectivity and pharmacodynamic/predictive biomarkers in early clinical trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(3):331-3.
9. Wang Y, Kuramitsu Y, Baron B, Kitagawa T, Tokuda K, Akada J, et al. PI3K inhibitor LY294002, as opposed to wortmannin, enhances AKT phosphorylation in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* [Internet]. 2017;50(2):606-12.
10. Gharbi SI, Zvelebil MJ, Shuttleworth SJ, Hancox T, Saghir N, Timms JF, et al. Exploring the specificity of the PI3K family inhibitor LY294002. *Biochem J* [Internet]. 2007;404(1):15-21.
11. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2019;18(1):41-58.
12. Vulpetti A, Bosotti R. Sequence and structural analysis of kinase ATP pocket residues. *Il Farm* [Internet]. 2004;59(10):759-65.
13. Bussell J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* [Internet]. 2018;93(7):921-30.
14. Park SR, Speranza G, Piekarz R, Wright JJ, Kinders RJ, Wang L, et al. A multi-histology trial of fostamatinib in patients with advanced colorectal, non-small cell lung, head and neck, thyroid, and renal cell carcinomas, and pheochromocytomas. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2013;71(4):981-90.
15. Shinde A, Hardy SD, Kim D, Akhand SS, Jolly MK, Wang WH, et al. Spleen tyrosine kinase-mediated autophagy is required for epithelial-mesenchymal plasticity and metastasis in breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2019;79(8):1831-43.
16. Sung YM, Xu X, Sun J, Mueller D, Sentissi K, Johnson P, et al. Tumor suppressor function of Syk in human MCF10A *in vitro* and normal mouse mammary epithelium *in vivo*. *PLOS ONE* [Internet]. 2009;4(10):e7445.
17. Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2006;319(3):998-1008.
18. Flinn IW, Bartlett NL, Blum KA, Ardeshta KM, LaCasce AS, Flowers CR, et al. A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;54:11-7.
19. Heffron TP, Heald RA, Ndubaku C, Wei B, Augustin M, Do S, et al. The

- rational design of selective benzoxazepin inhibitors of the α -isoform of phosphoinositide 3-Kinase culminating in the identification of (S)-2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (GDC-0326). *J Med Chem* [Internet]. 2016;59(3):985-1002.
20. Maheshwari S, Miller MS, O'Meally R, Cole RN, Amzel LM, Gabelli SB. Kinetic and structural analyses reveal residues in phosphoinositide 3-kinase α that are critical for catalysis and substrate recognition. *J Biol Chem* [Internet]. 2017;292(33):13541-50.
 21. Clark RA, Lee S, Qiao J, Chung DH. Preclinical evaluation of the anti-tumor activity of pralatrexate in high-risk neuroblastoma cells. *Oncotarget* [Internet]. 2020;11(32):3069-77.
 22. Marchi E, O'Connor OA. Safety and efficacy of pralatrexate in the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2012;3(4):227-35.
 23. Bae JY, Lee GE, Park H, Cho J, Kim J, Lee J, et al. Antiviral efficacy of pralatrexate against SARS-CoV-2. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2021;29(3):268-72.
 24. Walker EH, Perisic O, Ried C, Stephens L, Williams RL. Structural insights into phosphoinositide 3-kinase catalysis and signalling. *Nature* [Internet]. 1999;402(6759):313-20.
 25. Wymann MP, Bulgarelli-Leva G, Zvelebil MJ, Pirola L, Vanhaesebroeck B, Waterfield MD, et al. Wortmannin inactivates phosphoinositide 3-Kinase by covalent modification of Lys-802, a residue involved in the phosphate transfer reaction. *Mol Cell Biol* [Internet]. 1996;16(4):1722-33.
 26. Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*. 2006;66(12):1605-22.
 27. Sherin DR, Manojkumar TK. Exploring the selectivity of guanine scaffold in anticancer drug development by computational repurposing approach. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):16251.
 28. Lourenço T, Vale N. Pharmacological efficacy of repurposing drugs in the treatment of prostate cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(4):4154.
 29. Zhang M, Wang D, Liu H, Li H. Tenofovir decrease hepatocellular carcinoma recurrence in chronic hepatitis B patients after liver resection. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2018;13:19.
 30. Brüning A, Burger P, Gingelmaier A, Mylonas I. The HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir induces cell cycle arrest in human cancer cells. *Invest New Drugs* [Internet]. 2012;30(4):1389-95.

Correspondencia:

Juan Enrique Faya Castillo

Dirección: C. Mártir José Olaya 162, Miraflores 15074

Teléfono: (01) 213 9600 anexo 2239

Correo electrónico: juan.faya@udep.edu.pe /

paolo.wong@udep.edu.pe

Recibido: 2 de noviembre de 2023

Evaluado: 11 de enero de 2024

Aprobado: 16 de febrero de 2024

© 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 iD

Paolo Wong Chero

<https://orcid.org/0000-0001-7635-0347>

Daniel Ramírez Lupuche

<https://orcid.org/0009-0003-9685-0375>

Richard Zapata Dongo

<https://orcid.org/0000-0001-7634-1029>

Brenda Moy Díaz

<https://orcid.org/0009-0008-3055-975X>

Stefany Infante Varillas

<https://orcid.org/0000-0002-3067-233X>

Juan Faya Castillo

<https://orcid.org/0000-0002-3408-7971>

Prácticas de lactancia, alimentación complementaria y estado nutricional mediante indicadores antropométricos y bioquímicos en preescolares. Comparación con los indicadores nacionales de salud

Alfredo Guzmán-Mora ^{1,a}; Luis Alcayde Barranco ^{2,b}; Sarahi Rodríguez Rojas ^{3,c}; Cidronio Albavera Hernández* ^{3,4,c,d}

RESUMEN

Objetivo: Conocer y comparar las prácticas de lactancia materna, alimentación complementaria y el estado nutricional de los preescolares que acudieron a diversos centros de desarrollo infantil de un municipio de la Ciudad de México.

Materiales y métodos: Diseño transversal analítico, que analizó una muestra de 444 preescolares a quienes se les tomaron medidas antropométricas y determinación de hemoglobina; por otro lado, se obtuvo información de las madres respecto de las prácticas de lactancia y alimentación complementaria. Se dividió a los niños en dos grupos de edades (13 a 59 meses y 13 a 80 meses).

Resultados: El promedio de edad fue 48,4 meses, el 90 % recibió lactancia materna por un tiempo promedio de 7,7 meses y el 63 % inició su alimentación complementaria antes de los seis meses. Se encontró correlación lineal en talla-edad ($r = 0,88$) y peso-edad ($r = 0,72$). Respecto a la estatura, el 6,5 % tuvo talla baja para la edad. Según el estado nutricional por el índice de masa corporal para la edad (IMC/E), el 3,8 % tuvo peso bajo; el 66,0 %, peso adecuado; el 22,4 %, sobrepeso, y el 7,8 %, obesidad. La distribución de estas categorías fue homogénea respecto al sexo ($p = 0,90$). Por otro lado, el 13,0 % fueron clasificados con riesgo de desnutrición en base el perímetro braquial. Las niñas presentaron mayor porcentaje de grasa corporal (GC) ($p = 0,008$) y grasa total (GT) ($p = 0,01$); el 4 % presentó anemia, la cual fue mayor en niñas ($p = 0,02$). Existió un incremento proporcional de peso anual entre las categorías de edad en un promedio de 2,3 kg, excepto en la categoría de mayores a seis años que fue 11,36 kg.

Conclusiones: La malnutrición es un problema creciente de salud pública. La edad preescolar es la etapa idónea para realizar intervenciones que estimulen y promuevan buenos hábitos alimenticios y actividad física. La lactancia materna exclusiva prolongada durante al menos seis meses es la alimentación ideal del recién nacido y del lactante y, en definitiva, es imperante hacer a un lado el consumo de sucedáneos de leche materna y no adelantar la alimentación complementaria antes de este periodo.

Palabras clave: Preescolar; Nutrición; Estado Nutricional; Lactancia; Alimentación Complementaria (Fuente: DeCS BIREME).

Breastfeeding practices, complementary feeding and nutritional status through anthropometric and biochemical indicators among preschoolers. A comparison with national health indicators

ABSTRACT

Objective: To learn about and compare breastfeeding practices, complementary feeding and the nutritional status of preschoolers attending various child development centers in a municipality of Mexico City.

Materials and methods: An analytical cross-sectional study which analyzed a sample of 444 preschoolers who underwent anthropometric measurements and hemoglobin determination. Additionally, information on breastfeeding and complementary feeding practices was gathered from mothers. The children were categorized into two age groups (13 to 59 months and 13 to 80 months).

1 Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Clínica de Detección y Diagnóstico (CLIDDA). Ciudad de México, México.

2 Instituto Nacional de Salud Pública de México. Ciudad de México, México.

3 Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional con Medicina Familiar N.º 1. Cuernavaca, Morelos, México.

4 Universidad Latinoamericana. Cuernavaca, Morelos, México.

^a Maestro en Ciencias de la Salud en Epidemiología Clínica; ^b maestro en Ciencias de la Salud en Bioestadística; ^c maestro en Educación; ^d doctor en Ciencias de la Salud en Epidemiología.

*Autor corresponsal.

Results: The average age was 48.4 months, with 90 % having received breastfeeding for an average of 7.7 months and 63 % having started complementary feeding before six months of age. Significant linear correlations were observed in height-for-age ($r = 0.88$) and weight-for-age ($r = 0.72$), and 6.5 % exhibited stunting. According to the nutritional status by body mass index-for-age (BMI-for-age), 3.8 % were classified as underweight, 66.0 % as normal weight, 22.4 % as overweight and 7.8 % as obese. The distribution of these categories was consistent across genders ($p = 0.90$). Moreover, 13.0 % were classified as at risk of malnutrition based on upper arm circumference. Girls exhibited higher percentages of body fat (BF) ($p = 0.008$) and total fat (TF) ($p = 0.01$); 4 % of the children presented anemia, being more prevalent in girls ($p = 0.02$). There was an average annual weight gain of 2.3 kg across age categories, except for those over six years old, who averaged 11.36 kg.

Conclusions: Malnutrition is a growing public health problem. Preschool age is the ideal stage to carry out interventions that stimulate and promote healthy dietary habits and physical activity. Prolonged exclusive breastfeeding for at least six months is crucial for newborns and infants. In conclusion, it is imperative to refrain from using breastmilk substitutes and to delay the introduction of complementary feeding before this period.

Keywords: Child, Preschool; Nutritional Sciences; Nutritional Status; Lactation; Infant Nutritional Physiological Phenomena (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Durante la edad preescolar (antelada por la edad lactante), el crecimiento y desarrollo son un proceso continuo y lineal donde ocurren cambios en la composición corporal. Desde lustros pasados, ya existe evidencia manifiesta de que los patrones de dieta establecidos en la infancia tienen una influencia significativa sobre el peso, la talla, la masa magra, el rendimiento físico y el desempeño intelectual durante la edad escolar, la adolescencia y la adultez, y también están relacionados con la probabilidad de adquirir enfermedades crónicas⁽¹⁻³⁾. Para realizar la evaluación nutricional se considera medir peso, talla, circunferencias, pliegues y, eventualmente, otros parámetros clínicos, los cuales se correlacionan con la edad y entre sí, y se comparan con los estándares vigentes para establecer la calificación y el diagnóstico nutricional integrado.

El riesgo de presentar déficit nutricional ocurre en edades pediátricas, en la mayoría de las veces; la talla y el peso son las principales manifestaciones que, en ocasiones, se añaden a otros factores, como prácticas deficientes de lactancia materna exclusiva o la alimentación complementaria, infecciones durante los dos primeros años de vida y el nivel socioeconómico, lo que representa un serio problema de salud pública⁽⁴⁻⁶⁾.

La lactancia es el acto primordial para la supervivencia del ser humano después del alumbramiento; sin esta, la subsistencia no se lograría sin intervención asistida. Este acto, además de ofrecer beneficios a la madre, tiene más repercusiones potenciales sobre la supervivencia de los niños que cualquier otra intervención preventiva. Reduce, de manera drástica, la posibilidad de muerte durante los primeros meses de vida por infecciones respiratorias y gastrointestinales, independientemente de los estratos poblacionales (en comparación con aquellos que no se amamantaron); también aminora la aparición de otras

enfermedades infecciosas en los primeros cinco años de vida⁽⁷⁾. Existe evidencia que describe las diferencias en la prevalencia del amamantamiento, donde es menor y de duración más corta en quienes tienen al alcance servicios de salud, seguridad alimentaria, mejores condiciones de higiene, servicios urbanos y pertenecen a estratos socioeconómicos más altos^(8,9). Desafortunadamente, la lactancia ha ido perdiendo importancia y muestra una tendencia a declinar, a pesar de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la recomienda, al menos, los primeros seis meses de vida; y debería extenderse un año y medio más después de la introducción de la alimentación complementaria, después del primer semestre de vida. De esta manera, se evitaría los sucedáneos del alimento materno, una práctica no esencial que genera carga económica y conlleva a repercusiones en la salud del infante^(8,10).

Desde finales de la década de los ochenta, se ha observado en el territorio nacional mexicano una disminución en las tasas de peso bajo y talla baja (desnutrición crónica) en menores de cinco años, las cuales se mantuvieron en esta tendencia por un periodo de 34 años, y que volvieron a incrementarse dos puntos porcentuales (pp) y casi un pp (4,8 % y 14,2 %), respectivamente, para el año 2019⁽¹¹⁾. En cuanto a la desnutrición por exceso, el sobrepeso más obesidad tuvo un descenso en 3 pp (6,8 %) durante este mismo periodo y, desafortunadamente, la desnutrición aguda (emaciación) no ha podido superar la tasa de 1,4 %⁽¹²⁾, la cual es aún mayor en menores de un año⁽¹³⁾.

La anemia, un problema de salud pública mundial que afecta principalmente a los niños menores de cinco años (y mujeres embarazadas), causada primordialmente por deficiencia en el consumo de hierro y que genera un impacto negativo sobre el desarrollo mental cognitivo y psicomotor,

es un indicador del desarrollo de un país. Prevalencias de entre 20 % y 39 % son consideradas un problema moderado de salud poblacional de Estado, de acuerdo con los criterios de la OMS ⁽¹⁴⁾. Esta condición en México fue disminuyendo en los niños a consecuencia de la combinación de intervenciones de salud, como la administración de megadosis de vitaminas, desparasitación, agua limpia, mejora de la ingesta de alimentos con alto valor nutritivo y de su disponibilidad, todos ellos enfocados, primordialmente, hacia los grupos más vulnerables (al 39,1 % se le realizó pruebas para la detección de anemia) ^(12,15). No obstante, para el año 2019, la prevalencia nacional entre los menores de cinco años aumentó significativamente (9,2 pp), con lo cual superó en casi 1 pp la cifra de 31,6 % registrada en 1999 ⁽¹¹⁾.

A pesar de considerar lo anteriormente descrito y subrayar las necesidades de mejorar la calidad de vida que genera el amamantamiento entre los niños y sus beneficios para el binomio, es necesario seguir conociendo las características de esta práctica y de la alimentación complementaria y su relación con indicadores nutricionales. Por tanto, este estudio tiene el objetivo de conocer y comparar las prácticas de lactancia materna y de alimentación complementaria con los indicadores antropométricos y bioquímicos de los preescolares que acudieron a los centros de desarrollo infantil (Cendi) en un municipio de la Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio transversal y analítico, en el que se aplicó un cuestionario a las madres de preescolares que acudieron a los diferentes Cendi. También se realizaron medidas antropométricas a los menores (según procedimientos aceptados internacionalmente) ⁽¹⁶⁾ como parte de las actividades preventivas, en las que participó la dirección de los servicios médicos y sociales del municipio. Adicionalmente, se efectuaron determinaciones de hemoglobina (Hb). Todas las mediciones fueron realizadas por personal capacitado y estandarizado, previo consentimiento informado.

Variables y mediciones

Una de las variables fue la edad del preescolar, que se obtuvo en la entrevista a las madres. Dicha variable se agrupó en una muestra total de 444 menores de entre 13 y 80 meses de edad (grupo total), y de ella, se obtuvo una submuestra de 321 menores de hasta 59 meses (menores a cinco años). Las otras variables fueron el sexo del menor, si la madre le dio lactancia materna, cuánto tiempo (meses) duró esta y si antes o después de los seis meses de edad comenzó a darle de comer otros alimentos a su hijo (alimentación complementaria). Las mediciones clínicas de peso (TANITA TBF-611 y báscula digital SECA 354/364) y talla (estadímetro e infantómetro SECA 207) se realizaron por duplicado y sirvieron para determinar el patrón de

crecimiento que el menor presentó y el estado de nutrición esperado para la edad con los siguientes indicadores: peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) y peso para la talla (P/T), así como índice de masa corporal para la edad (IMC/E, obtenido del peso entre talla al cuadrado). Para todos ellos se utilizaron las curvas de crecimiento y los indicadores de referencia internacional emitidos por la OMS, el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud (NCHS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ⁽¹⁷⁾.

De acuerdo con la OMS, un niño presenta desnutrición cuando se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar (DE) de la media de las curvas de referencia del NCHS. La desnutrición aguda se define cuando el P/T es inferior a -2 DE de la media; el retardo del crecimiento, cuando la T/E es menor a -2 DE de la media. En cuanto al IMC/E, este se clasifica como peso bajo cuando es -2 DE de la media; sobrepeso, es mayor de 1 DE de la media, y obesidad por arriba de 2 DE de la media ⁽¹⁷⁾. Mediante la aplicación de la fórmula de Siri ⁽¹⁸⁾ $[(4,95/DC) - 4,5] \times 100$, se obtuvo el porcentaje de grasa corporal (GC) previa estimación de la densidad corporal (DC) propuesta por Brook ⁽¹⁹⁾, con la suma de cuatro pliegues cutáneos (plicómetro Lange) con una resolución de 1 mm: tricípital, subescapular, suprailíaco y bicipital (DC niños = $1,1690 - 0,0788 \log_{10} \sum \text{pliegues}$; DC niñas = $1,2063 - 0,0999 \log_{10} \sum \text{pliegues}$) ⁽²⁰⁾. La grasa total (GT) en kilogramos se calculó de la siguiente manera: $GT = \text{peso} \times \%GC / 100$. La circunferencia braquial (CB) se midió con una cinta métrica inextensible milimetrada. Todas estas mediciones se realizaron por triplicado.

Los niveles de Hb se evaluaron mediante espectrofotometría (HemoCue® 201+), utilizando sangre capilar en ayunas. Los puntos de corte utilizados para clasificar a la anemia son los propuestos por la OMS: <11 g/dl de Hb para edades de entre uno y hasta cinco años inclusive, y <12 g/dl de Hb para mayores de cinco años ⁽²¹⁾.

Análisis estadístico

Se realizaron estadísticas descriptivas de las variables mediante medidas de tendencia central y de dispersión, análisis bivariado y análisis de regresión lineal simple para evaluar correlaciones. Se estableció intervalo de confianza (IC) del 95 %, valor $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

Como parte de los programas sociales en salud preventiva, que se implementan dentro de la demarcación en los niveles de educación preescolar a cargo del gobierno municipal, están aquellos encaminados a evaluar el estado de salud y nutrición del menor, y a cada familiar responsable de este se le invita a participar; se le brinda una explicación clara y precisa de estas iniciativas en beneficio del preescolar. Tras su aceptación, se firma el consentimiento y se procede a la entrevista y toma de mediciones bajo el apartado de que se protegerán sus datos

personales, pues el estudio solo contempla datos numéricos.

RESULTADOS

La población estuvo constituida por un grupo total de 444 menores que acudieron a los Cendi entre enero y febrero del 2019. El promedio de edad fue $48,4 \pm 15,4$ meses para el grupo total y $41,1 \pm 11,8$ meses para los menores de cinco años. La proporción por sexo en ambos grupos fue equiparable (48,80 % de niños). El promedio de tiempo de dar lactancia materna fue $7,7 \pm 6,3$ meses para el grupo total y $7,5 \pm 6,3$ meses para el grupo de menores de cinco

años. En ambos grupos entre el 10,00 % de los preescolares no recibió lactancia materna, y de los que sí la recibieron, la mitad la tuvo por un periodo mayor a seis meses; dos terceras partes iniciaron su alimentación complementaria antes de los seis meses (Tabla 1).

Al evaluar asociación en los menores de cinco años que habían sido o no amantados y el tiempo de lactancia materna no hubo diferencias respecto al sexo ($p = 0,81$ y $p = 0,78$), la T/E ($p = 0,68$ y $p = 0,90$) y el IMC/E ($p = 0,55$ y $p = 0,36$), respectivamente.

Tabla 1. Distribución de las características de los preescolares que acudieron a los Cendi del municipio

Variables	Menores de 5 años		Grupo total	
	(n = 321)	%	(n = 444)	%
Edad				
1-2 años	18	5,49	18	3,99
2-3 años	81	25,25	81	18,27
3-4 años	111	34,63	111	25,00
4-5 años	111	34,63	111	25,00
5-6 años			91	20,53
>6 años			32	7,21
Sexo				
Niñas	166	51,71	230	51,81
Niños	155	48,19	214	48,19
¿Dio lactancia materna?				
Sí	286	89,12	401	90,30
No	35	10,88	43	9,70
Tiempo de dar lactancia materna				
≤6 meses	141	44,07	202	45,07
>6 meses	145	44,81	199	45,00
No lactó	35	11,12	43	9,93
Inicio de la alimentación complementaria				
≤6 meses	205	63,81	278	62,61
>6 meses	116	36,19	166	37,39

Las medias de peso y talla fueron $16,7 \pm 4,4$ kg y 100 ± 1 cm para el grupo total y $15,2 \pm 3,2$ kg y $96 \pm 0,8$ cm en los menores de cinco años. Los valores de correlación lineal entre la edad y la talla fueron $r = 0,88$ ($p < 0,0001$) para el grupo total y $r = 0,84$ ($p < 0,0001$) para el grupo de menores de cinco años. Las correlaciones lineales entre la edad y el peso fueron $r = 0,72$ ($p < 0,0001$) y $r = 0,67$ ($p < 0,0001$), respectivamente.

Las prevalencias de talla baja para la edad en los menores de cinco años fue 6,50 % (cuatro de ellos tuvieron talla baja severa y cinco en el grupo total). Respecto al IMC/E, en la categoría de sobrepeso y obesidad sumaron 97 en los menores de cinco años, lo que corresponde al 30,32 %; no hubo diferencias significativas en ambos grupos con respecto al sexo (Tabla 2).

Prácticas de lactancia, alimentación complementaria y estado nutricional mediante indicadores antropométricos y bioquímicos en preescolares. Comparación con los indicadores nacionales de salud

Tabla 2. Distribución y clasificación según T/E, P/E, P/T IMC/E de los preescolares que acudieron a los Cendi del municipio

Variables	Menores de 5 años (n = 321)		p	Población total (n = 444)		p
		%			%	
T/E			0,15 [§]			0,23 [§]
Talla adecuada	300	94,50		417	93,89	
Talla baja	21	6,50		27	6,11	
P/E			0,002*			0,07*
Peso bajo	1	0,32		3	0,69	
Adecuado	286	89,11		380	85,59	
Sobrepeso	30	9,35		50	11,24	
Obesidad	4	1,39		11	2,48	
P/T			0,0001*			0,06*
Peso bajo	1	0,32		3	0,72	
Adecuado	281	87,49		372	83,80	
Sobrepeso	33	10,31		56	12,61	
Obesidad	6	1,88		13	2,87	
IMC/E			0,90 [§]			0,88 [§]
Peso bajo	12	3,83		19	4,24	
Adecuado	212	65,85		280	63,11	
Sobrepeso	72	22,38		102	22,97	
Obesidad	25	7,94		43	9,68	

§ Prueba ji cuadrado de Pearson con sexo.

* Prueba exacta de Fisher con sexo.

La media de la CB obtenida en el grupo total fue $16,3 \pm 1,9$ cm; en los menores de cinco años, $15,9 \pm 1,6$, de los cuales 42 (13,00 %) fueron clasificados en riesgo de desnutrición (1-2 DE por debajo de la media) y el 1,20 % (n = 4) presentó desnutrición moderada (2-3 DE por debajo de la media) y la mayor prevalencia (85,80 % n = 275) correspondió a estado de nutrición adecuado (1 DE de la media).

Las medianas de los porcentajes de GC y GT fueron $21,5 \% \pm 6,6 \%$ y $3,7 \pm 1,9$ kg para el grupo total, y $20,9 \% \pm 6,5 \%$ para los menores de cinco años. En ambos grupos se encontraron

diferencias significativas por sexo, y las niñas fueron quienes presentaron mayores porcentajes de GC (grupo total $p = 0,008$; menores de cinco años $p = 0,003$) y GT (grupo total $p = 0,01$; menores de cinco años $p = 0,0009$). En los resultados obtenidos entre el porcentaje de GC y los indicadores de P/T e IMC/E en el grupo de menores de cinco años, se encontraron diferencias significativas respecto al sexo en la categoría peso adecuado, donde fue mayor en los niños ($p = 0,004$) y mayor en las niñas ($p = 0,0001$), respectivamente, pero al analizar al grupo total, el porcentaje de GC en las niñas fue mayor ($p = 0,02$ y $p = 0,0002$, respectivamente), incluida la categoría de sobrepeso contra el primer indicador ($p = 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de GC y GT de acuerdo con los indicadores P/T e IMC/E de los preescolares que acudieron a los Cendi del municipio

Variables	GC (%) Menores de 5 años (n = 321)				GT (kg) Menores de 5 años (n = 321)			GC (%) Población total (N = 444)				GT (kg) Población total (n = 444)		
	n	Mediana	Rango	p*	Mediana	Rango	n	Mediana	Rango	p*	Mediana	Rango		
P/T														
Bajo	1	13,6	-	-	1,6	-	3	14,8	13,6-22,7	0,22	2,0	1,6-3,4		
Adecuado	281	18,8	11,7-33,4	0,004^s	2,7	1,2-6,3	372	19,1	11,7-33,4	0,02	2,9	1,2-6,5		
Sobrepeso	33	24,3	15,7-35,0	0,18	4,6	1,9-9,6	56	25,3	15,7-35,0	0,001	5,3	1,9-10,6		
Obesidad	6	31,0	14,2-37,3	0,64	7,0	1,6-12,2	13	32,7	14,2-37,3	0,88	9,6	1,6-13,8		
IMC/E														
Bajo	12	15,3	11,7-29,5	0,01	1,8	1,4-4,1	19	15,1	11,7-29,5	0,001	2,0	1,4-4,1		
Adecuado	212	15,4	11,8-25,8	0,0001	2,6	1,2-6,0	280	18,6	11,8-30,4	0,0002	2,7	1,2-6,0		
Sobrepeso	72	21,9	14,5-29,7	0,20	3,5	1,6-5,9	102	22,2	14,5-29,8	0,57	4,1	1,6-7,4		
Obesidad	25	28,2	14,2-37,3	0,20	5,9	1,6-12,2	43	29,9	14,2-37,3	0,06	7,4	1,6-13,8		

Los incrementos de los promedios de peso anual entre los grupos de edad obtenidos por regresión lineal son los siguientes:

- Niños ≥ 1 año: 2,26 kg ($p = 0,01$; IC: 0,47-4,06).
- Niños ≥ 2 años: 2,41 kg ($p = 0,003$; IC: 0,84-3,98).
- Niños ≥ 3 años: 2,36 kg ($p = 0,004$; IC: 0,79-3,93).
- Niños ≥ 4 años: 3,12 kg ($p = 0,007$; IC: 0,87-5,37).
- Niños ≥ 5 años: 1,63 kg ($p = 0,23$; IC: -1,09-4,37).
- Niños > 6 años: 11,36 kg ($p = 0,07$; IC: -1,01-23,7) (Figura 1).

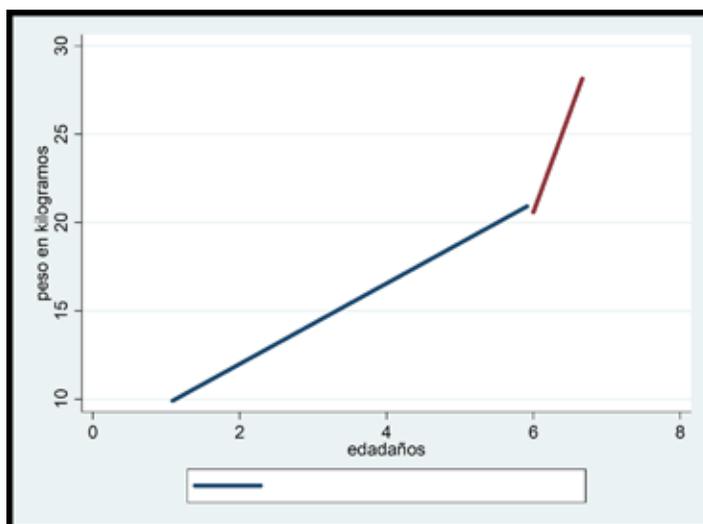


Figura 1. Análisis de regresión lineal de edad y peso promedio anual de los preescolares que acudieron a los Cendi del municipio

Con respecto a los niveles de hemoglobina, la media en ambos grupos fue $12,6 \pm 1,0$ g/dl. Solo el 4,12 % en el grupo total presentó anemia, que fue mayor en niñas ($p = 0,02$), y el

5,23 % en el grupo de menores de cinco años, sin diferencia entre niños y niñas ($p = 0,09$).

DISCUSIÓN

Mantener una composición corporal deseable, además de un alto desempeño físico y mental, se logra con la ayuda de una alimentación diaria adecuada. Los requerimientos dietéticos diarios dependen de la edad, el sexo, la complexión corporal y la actividad física y metabólica. Para conservar la salud nutricional se debe equilibrar el aporte de energía con el gasto energético, ya que, si el aporte de energía es superior al gasto, el peso corporal aumenta y, en consecuencia, se produce el sobrepeso y la obesidad; en caso contrario, se pierde peso. Ambas situaciones generarán efectos sobre la salud general, ya sea a corto o largo plazo. Algunos determinantes para la malnutrición se presentan desde el nacimiento, cuando se inicia, continúa y concluye la lactancia materna exclusiva⁽²²⁾, la cual se caracteriza porque el infante consume leche materna sin suplementación de ningún tipo (agua, jugo, leche no humana ni otro alimento), excepto vitaminas, minerales y medicamentos⁽²³⁾.

El inicio temprano de la lactancia materna ha mostrado una tendencia significativa a la disminución con el paso de los años (de 47,70 % a 39,40 %). Conforme aumenta la edad de los bebés, se sabe que la lactancia materna tiende a disminuir; sin embargo, casi la mitad son amamantados hasta su segundo año de vida, con mayor prevalencia en las localidades rurales^(12,24).

La lactancia materna exclusiva ofrece múltiples beneficios: en las madres, aumenta la posibilidad de recuperación más pronta del estado previo de la gestación y posparto, se reduce la fertilidad, disminuye el riesgo de osteoporosis y cáncer mamario; en los amamantados, reduce drásticamente la posibilidad de muerte y lo protege contra infecciones, alergias y enfermedades crónicas como la diabetes infantil y disminuye el riesgo de obesidad, además, es una fuente importante y rica en nutrientes y microbiota, promueve un mejor desarrollo cognoscitivo y, por supuesto, estimula el afecto^(8,9,25). Sin embargo, todavía no ha sido posible implementarla convincentemente, pues el 64,10 % de los menores de cinco meses de edad no la reciben⁽¹²⁾ (cifra que disminuyó 21,5 pp con respecto al año 2012⁽¹³⁾), pese a que la OMS indica que se debe alimentar exclusivamente a todos los bebés con leche materna desde el nacimiento hasta los 4-6 meses de edad. La inferencia de esta declaración es que todos los bebés hasta la edad exacta de cuatro meses —es decir, <120 días— deben recibir lactancia materna exclusiva⁽¹⁰⁾. Aunque los datos del presente estudio (11,12 % y 9,93 %, respectivamente) son inferiores a los reportados anteriormente, no se pudo determinar en los niños que recibieron lactancia si esta fue exclusiva, lo que explica claramente esta baja prevalencia; por el contrario, estos datos son más acordes y superiores al 4,70 % en menores de dos años que no fueron amamantados⁽¹²⁾. Los motivos que otros autores ya han

referido, los cuales conllevan al abandono de la lactancia, están relacionados (pero sin llegar a ser determinantes) con factores sociodemográficos como la ocupación, el nivel de escolaridad o el estado civil de las madres; además, la mayor proporción de abandono prevalece en madres jóvenes con conocimiento inadecuado de los beneficios de la lactancia materna exclusiva. Las principales razones para este comportamiento son la falta de tiempo y la ocupación de la madre, así como inconvenientes dados por problemas a nivel del seno (congestionamiento, agrietamiento), percepción de baja producción de leche en las mamas o que el lactante no se llena, desconocimiento del valor nutritivo o que no hay aumento de peso o el rechazo por el lactante; sin embargo, las madres que no lo abandonan (con mayor prevalencia en zonas rurales) reconocen los beneficios de esta práctica para ellas y para sus hijos^(8,26,27). De los dos grupos de edades analizados que fueron amamantados (89,12 % y 90,30 %), la mitad de cada grupo recibió lactancia materna por un periodo mayor a seis meses y solo el 25,17 % del conjunto, por un periodo de 12 meses. En el resto no se pudo estimar las prevalencias de temporalidad debido a que las madres no recordaron precisamente los periodos de amamantamiento posteriores a los seis meses, también otras refirieron intervalos discontinuos de manera dudosa. Asimismo, al evaluar asociación entre el sexo y haber sido o no amantado o el tiempo de lactancia, no se encontraron diferencias.

Los lactantes menores de seis meses alimentados con leche materna no necesitan ningún tipo de alimentación complementaria, sin embargo dos causas han contribuido al destete temprano, es decir, la sustitución de la leche materna por otra de origen animal: una es la promoción, apoyada por medios masivos de comunicación, de la alimentación asistida con biberón por sucedáneo de alimento materno (equivocadamente y de manera engañosa utilizan en todas sus descripciones las derivaciones de la palabra “lácteo” para dar a entender que se refieren a leche, lo que conlleva también a evitar llamarlas “leches industrializadas”) que condiciona presión social, incidiendo en el núcleo familiar (sobre todo en zonas urbanas) respecto a iniciar la alimentación no materna a edad temprana. Afortunadamente, esta condición ha disminuido 17 pp, reflejado tanto en la zona urbana como en la rural^(11,12). El segundo motivo es que las madres ya no pueden estar cerca de sus hijos después de algunas semanas del parto, ya que deben integrarse a sus actividades laborales^(8,28).

Uno de los problemas más comunes del uso del sucedáneo de alimento materno asistido con biberón es la falta de instrucción de los padres respecto a las cantidades que deben consumir sus hijos, sobre todo los lactantes menores. Se sabe que suelen sobrealimentarlos, inclusive es frecuente que los propios médicos sean quienes, en casi todos los casos, sin tener los conocimientos requeridos para calcular la ingesta de estos productos, recomienden estas

prácticas vendiendo o regalando muestras ⁽⁸⁾, aun cuando se sabe y es un hecho que los sucedáneos de leche materna tienen altos contenidos calóricos en sus principales fórmulas de ingredientes. Esto crea malos hábitos alimentarios, lo que constituye uno de los primordiales factores de riesgo de sobrepeso-obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles a muy temprana edad, con repercusiones también en la salud dental como caries de la infancia temprana ⁽²⁹⁾).

La lactancia materna, como ya se explicó, tiene muchos beneficios, no solo favorece el adecuado crecimiento y desarrollo, sino también ayuda a regular la futura conducta alimentaria, pues incide en los hábitos de los preescolares y escolares; las madres con mayor adherencia a dar leche materna a sus hijos tienden a interesarse por una alimentación más saludable para ambos, lo cual desincentiva el consumo de alimentos no saludables y condiciona las preferencias alimentarias a lo largo de la vida del individuo. Esta intervención resulta clave, ya que a una edad temprana se desarrollan los hábitos alimentarios, los que finalmente pueden originar una disminución del riesgo de desarrollar cierto tipo de enfermedades en la etapa adulta ⁽³⁰⁾. En el caso de los niños que recibieron lactancia en ambos grupos, no se pudo evaluar la cantidad consumida ni determinar si esta práctica también la combinaron con otro tipo de alimento (sustituto o sucedáneo), pero se infiere claramente, que al menos en la mayoría de los bebés que recibieron lactancia materna por menos de seis meses (inclusive aquellos que no lactaron), iniciaron el destete y/o complementaron con sucedáneos de alimento materno y pequeñas cantidades de agua.

Para cubrir los requerimientos nutricionales, la alimentación complementaria (o ablactación) debe ser inducida durante un periodo de transición de dos meses; por lo tanto, casi todos los bebés mayores de seis meses exactos de edad deben recibir alimentos complementarios saludables además de la leche materna, y no debe recomendarse el uso de sucedáneos de leche materna porque con el inicio de la ablactación paulatina se logrará equilibrar su dieta. Se debe amamantar a los bebés durante al menos un año y preferiblemente hasta los dos años o más ⁽¹⁰⁾. El destete se considera deseable iniciarlo poco a poco, cuando el bebé está por concluir los seis meses de edad para iniciar la lactancia no materna (de origen animal) y la alimentación complementaria (los sucedáneos de leche materna deben estar clasificados en la alimentación complementaria y excluirse del término lactancia no materna), y ambas no deben ser forzadas, ya que el niño podría desarrollar problemas de alimentación en las siguientes etapas de la vida. En estos datos, aproximadamente el 63 % de los niños iniciaron la alimentación complementaria antes de los seis meses, lo que indica una alta prevalencia y sin encontrar diferencias significativas con sexo ($p = 0,99$), T/E ($p = 0,97$) e IMC/E ($p = 0,37$).

La desnutrición es un problema mundial. Los niños son los más vulnerables debido a su rápido crecimiento y a su dependencia de otras personas. Existe un consenso general acerca de los múltiples factores que determinan la desnutrición en los niños menores de cinco años: las enfermedades infecciosas, los determinantes socioeconómicos, demográficos, ambientales, de salud y los cuidados infantiles ⁽²⁸⁾, donde primordialmente la inseguridad alimentaria es el factor más determinante.

La desnutrición por déficit calórico o por sobrepeso u obesidad en edad preescolar se cuantifica mediante el uso de indicadores antropométricos de acuerdo con la edad, como el peso, la talla, el IMC, la toma de circunferencias (cefálica, brazo, pierna, abdomen), así como de pliegues cutáneos, entre otras que proporcionan valiosa información sobre el estado nutricional ⁽³¹⁾. Las mediciones realizadas en este estudio revelan que aproximadamente el 6,30 % de los menores de cinco años tenía talla baja; 6,3 pp menor que la reportada a nivel nacional, que es del 12,60 % (con mayor afectación en zonas rurales), pero casi a la par con la región de la Ciudad de México (5,90 %) ⁽¹²⁾, donde ha ido en descenso (7,7 pp desde hace 33 años) ⁽¹³⁾. Respecto a los indicadores de P/E y P/T, el 10,74 % y el 12,19 % de los menores de cinco años padecían sobrepeso más obesidad, respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en los niños, quienes lo padecían más que las niñas ($p = 0,002$ y $p = 0,0001$, respectivamente); pero al sumar al resto de los mayores de cinco años ($n = 123$), esta condición se distribuyó de igual manera en ambos sexos ($p = 0,07$ y $p = 0,06$, respectivamente). Para el diagnóstico del estado nutricional mediante el indicador IMC/E, sobrepeso más obesidad se registró el 30,32 %, indicador comparable con los datos nacionales (22,52 pp arriba) ⁽¹²⁾ y que corresponde al 7,80 % para los menores de cinco años (región Ciudad de México 9,00 %). Dicha prevalencia aumentó a 32,65 % al sumar a los 123 preescolares, lo que equivale a 3,75 pp comparado con el 36,40 % de la población de entre seis años ⁽¹²⁾, datos estadísticos que hacen eco con lo reportado por la OMS al mencionar que la obesidad infantil ha adquirido dimensiones alarmantes, y la describe como la “epidemia del Siglo XXI” ⁽³⁰⁾. Estas cifras distan de ser satisfactorias para los niños que acudieron a los Cendi de este municipio. Esta condición de sobrepeso más obesidad fue igual entre ambos sexos, tanto en uno como en otro grupo de edades ($p = 0,90$ y $p = 0,88$, respectivamente).

Actualmente, debido a la elevada prevalencia de la obesidad infantil que va en aumento, la estimación de la composición corporal en niños ha tomado importante relevancia y, en la mayoría de los casos, la aplicación del IMC se utiliza para determinar la estimación de casos, ya que es un instrumento práctico, útil y económico para el estudio de campo; sin embargo, carece de precisión, pues no discrimina diferencias entre tejidos óseo, muscular y graso, así como su distribución en edades donde el

crecimiento y desarrollo es continuo al producirse cambios en la composición corporal. La edad y el sexo marcan diferencias claras pudiendo ser predictivos para la edad adulta, por tanto, haber utilizado dicho predictor en este estudio fue más estadístico que tamizaje ⁽³²⁾. En este caso, no se considera la actividad física, por ejemplo, respecto a las diferencias en la masa ósea y muscular. Estimar el componente muscular es necesario, ya que este determina una capacidad funcional a partir del gasto energético mucho más relevante que la masa grasa.

La CB es un indicador del estado nutricional infantil compuesto de reserva calórica (tejido subcutáneo) y proteica (músculo). Se utiliza en casos de malnutrición por déficit, ya que su disminución implica agotamiento de estas reservas ⁽³¹⁾, y se considera que la evaluación nutricional basada en este indicador (sensible y específica) durante la infancia proporciona los mismos resultados que P/E y P/T, los cuales señalan notorios cambios en el estado nutricional a corto plazo ⁽³³⁾. Además de ello, tiene poca relación con el edema, es económico, práctico y universalmente aplicable, independiente del sexo y útil para detectar grupos de riesgo con desnutrición clínica aguda ^(31,34). Al analizar este indicador, se apreció una prevalencia baja de desnutrición (1,22 %) entre los menores de cinco años, cifra que concuerda con los mismos indicadores que se analizaron para peso bajo en P/E y P/T; no obstante, 42 preescolares estuvieron en riesgo de desnutrición. Al ser la CB un indicador para detectar riesgo de desnutrición por déficit energético-proteico, realmente no resulta útil para determinar la desnutrición por sobrepeso u obesidad y tampoco puede aceptarse como elemento diagnóstico de desnutrición clínica pasada ⁽³¹⁾.

Los incrementos en peso y talla disminuyeron gradualmente entre los 15 y 48 meses de edad y luego se mantuvieron constantes desde esta etapa hasta los seis años; los incrementos musculares moderados e ininterrumpidos se registraron en ambos sexos. Respecto al área grasa, los incrementos son mayores en las niñas, condición que se equilibra desde los cuatro años y medio y hasta los seis, además, tanto el músculo como la grasa corporal son los elementos que más variaron en el desequilibrio de proteínas y calorías ^(31,35).

La estimación del componente graso y su relación con las enfermedades crónicas (especialmente la masa grasa abdominal) permitió determinar con mayor precisión el riesgo y de manera directa. En cambio, el IMC presenta una limitación al no permitir diferenciar si la adecuación se debe a un déficit o un exceso de peso en relación con los componentes específicos, situación que subestima o sobrestima la obesidad, ya que el problema real del obeso es el exceso de grasa y no el sobrepeso ⁽³²⁾. Con la medición de la DC a partir de la medición de pliegues cutáneos, lo cual depende de su número y ubicación, es posible

estimar indirectamente el componente graso para evaluar el sobrepeso y la obesidad ^(32,35) (la medición directa solo se puede obtener mediante técnicas sofisticadas) ^(35,36); sin embargo, las ecuaciones para GC presentan fallas sistemáticas en su capacidad predictiva en preescolares al subestimar el porcentaje de GC, especialmente para las niñas. Una de las ecuaciones más utilizadas es la de Brook ⁽¹⁹⁾, que fue estimada a partir de una muestra de 30 niños de entre uno y once años con talla baja y obesidad. Por ello, se determinó que evaluar la composición corporal mediante ecuaciones realizadas para grupos diferentes con una realidad epidemiológica distinta (aspectos relevantes en niños en crecimiento) no es adecuado. Lo ideal es crear y validar una ecuación de acuerdo con la realidad de nuestra población ⁽³⁵⁾: en este estudio, encontramos diferencias significativas del porcentaje de GC y GT, que es mayor en niñas, y al analizar el primero en las categorías de peso adecuado con respecto a IMC/E en los menores de cinco años también hubo coincidencia (solo fue mayor en los niños menores de cinco años con respecto a P/T); asimismo, el agua corporal total es mayor en niños, lo que quiere decir que la mayor cantidad de grasa corporal se reflejará en una disminución de la DC y el agua corporal total, por lo que existe una diferencia significativa según sexo y estado nutricional; en niñas, la relación entre el porcentaje de GC y GT es mayor ⁽³⁵⁾. Además de lo mencionado, es pertinente establecer valores de referencia literaria que dispongan los parámetros de definición de obesidad, así como criterios estadísticos que los asocien con complicaciones metabólicas ⁽³⁶⁾. Otro punto relevante en relación al análisis de composición corporal y el estado nutricional respecto a la estimación del porcentaje de GC y GT es considerar la medición de las regiones de muslos y piernas, la cual es relevante para la funcionalidad motriz, aspectos que son importantes en la evaluación de la condición física y que resultan ser un instrumento clave para ayudar en la prevención, control y seguimiento de la salud infantil ⁽³²⁾, y la utilización del porcentaje de GC a partir de la medición de los pliegues para diagnóstico de obesidad extrema no es necesaria, ya que en estos casos es tan manifiesta que un diagnóstico certero se logra mediante la observación directa del niño ⁽³⁶⁾.

Durante el proceso de crecimiento y desarrollo se produce una serie de cambios en la composición corporal. En términos generales, desde el nacimiento y los siguientes periodos de la niñez y la pubertad, hay un periodo casi constante de actividad metabólica intensa, con un desarrollo sostenido de la masa muscular y ósea hasta alcanzar la adultez, con ciertos periodos de equilibrio o aumento. Estas variaciones dependen de múltiples factores como edad, herencia, actividad física, alimentación, ambiente, salud, etc. ^(31,35). Al realizar el análisis de regresión lineal, los incrementos de peso promedio anual que se describen en los niños menores de cinco años coinciden con las medias de referencia para P/E ⁽¹⁶⁾. A menudo, un niño con ligero

sobrepeso experimenta una rápida ganancia ponderal y se hace claramente obeso por desequilibrio nutricional y déficit de actividad física. En el presente estudio, resulta notable que los niños mayores de seis años aumentaron en promedio 11,36 kg de peso, muy superior a la media de incrementos previos por cada año (2,3 kg) y casi igual a la suma de todos estos periodos transcurridos (11,78 kg), por ello, 61 niños de la población total están en la categoría de sobrepeso y obesidad, que se distribuyen de igual manera para ambos sexos. A medida que el menor va creciendo, tiende a ser más independiente, lo que puede manifestarse en la selección, obtención y fácil acceso al consumo de productos procesados con mayores aportes calóricos, ya sea en casa o fuera de ella. Al respecto, cabe destacar que en ninguna de sus modalidades debería utilizarse conjuntamente el término “alimento” para describir estos productos —aunque la OMS define la palabra como cualquier sustancia de consumo humano—, ya que resulta engañoso para el consumidor y vulnera sus derechos. Otro punto de interés es que los niños tienen mayor interés en actividades de ocio y desocupación que no estimulan la actividad física y que fomentan el sedentarismo y estimulan el consumo e ingesta desmedida. Aun cuando el incremento no fue estadísticamente significativo en este grupo para mayores de seis años, esto podría explicar por qué solo una pequeña muestra se encontraba en esta categoría.

El estado anémico como condición nutricional se determina mediante la medición del elemento hierro en la sangre. La anemia, causada principalmente por el déficit en el consumo de este mineral, contribuye de manera negativa en el desarrollo mental, cognitivo y psicomotor, particularmente entre los niños menores de cinco años⁽³⁷⁾. Las prevalencias de anemia en el transcurso de 13 años fueron disminuyendo de 31,60 %⁽¹¹⁾ o 31,70 %⁽¹³⁾ en 1999; 26,80 %⁽¹¹⁾ o 26,10 %⁽¹³⁾ en 2006; 23,30 %⁽¹¹⁾ o 24,4 % en 2012⁽¹³⁾; pero en el transcurso de los seis años posteriores al último reporte, la cifra aumentó 9,2 pp o 8,1 pp alcanzando el 32,50 %, por tanto, retrocedió casi 1 pp a lo reportado en 1999⁽¹¹⁾. En este grupo de edad, la prevalencia fue baja (5,23 %) en comparación con los datos más recientes de salud nacional, inclusive por región geográfica (Ciudad de México 31,10 %⁽¹¹⁾); no se encontró diferencias significativas entre niños y niñas ($p = 0,09$). Entre los niños menores de cinco años, la mayor prevalencia y riesgo de deficiencia de este mineral se observan en el segundo año de vida^(11,13,21,38,39), donde la prevalencia nacional es la mayor de todas, de manera significativa, entre los menores de cinco años, con 48,20 % (más del doble de la reportada en los niños del grupo de cuatro años que fue la más baja con 20,60 %⁽¹¹⁾). Se observó que, a medida que avanza la edad, la prevalencia de anemia disminuye (al incluir en el análisis a los niños mayores de cinco años la prevalencia disminuyó al 4,12 % y fue mayor en niñas [$p = 0,02$]). La prevalencia de anemia más notoria en el grupo de niños de entre uno y dos años fue 33,33 %, lo que corresponde a un tercio de todo el grupo de estudio. Al

realizar un análisis de asociación entre esta variable no hubo diferencias significativas con P/T ($p = 0,31$), T/E ($p = 0,07$) e IMC/E ($p = 0,44$).

En conclusión, a pesar de las múltiples medidas implementadas, la malnutrición infantil sigue siendo uno de los problemas de salud más difíciles de abordar, con resultados largos y desalentadores que son escasamente satisfactorios e impactan en la vida adulta. La lactancia materna exclusiva prolongada, al menos durante seis meses, es la alimentación ideal del recién nacido y del lactante y, en definitiva, es fundamental evitar el uso de sucedáneos de la leche materna y no adelantar la introducción de la alimentación complementaria antes de este periodo.

La edad preescolar es clave para el desarrollo de conductas adecuadas en alimentación y actividad física, lo que resultará en un estado nutricional y crecimiento adecuados. La reducción de la ingesta calórica con una dieta bien equilibrada y un aumento de la actividad física son útiles para hacer frente a los problemas nutricionales en los preescolares. Los Cendi podrían ser los espacios adecuados para establecer algún programa especializado en nutrición y actividad física, ya que aquí se preparan alimentos; además, el programa incidiría a una edad temprana, lo que facilitaría también la capacitación a los padres respecto a la adecuada alimentación para sus hijos y la práctica regular de actividades que fomenten la actividad física, el ingenio y la ocupación.

Contribución del autor: Cada uno de los autores se encargó de desarrollar, analizar, documentar y revisar este proyecto de investigación.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivera-Domarco J, González-Cossío T, Flores M, Hernández-Ávila M, Lezana MA, Sepulveda-Amor J. Déficit de talla y emaciación en menores de cinco años en distintas regiones y estratos en México. *Salud Pública Méx* [Internet]. 1995;37(2):95-107.
2. Arredondo A, Resendiz Lugo OB, Orozco E, Torres de la Rosa CP. Prácticas de lactancia y alimentación en el primer año de vida y su asociación con sobrepeso y obesidad de niños en México. *Rev Bras Saúde Mater Infant* [Internet]. 2021;21(4):1119-28.
3. Nuñez-Rivas HP, Holst-Schumacher I, Roselló-Araya M, Campos-Saborío N, Guzmán-Padilla S. Duración de la lactancia materna, alimentación combinada y riesgo para la salud en jóvenes costarricenses. *Andes pediatr* [Internet]. 2022;93(1):43-52.
4. Hien NN, Kam S. Nutritional status and the characteristics related to malnutrition in children under five years of age in Nghean, Vietnam. *J Prev Med Public Health* [Internet]. 2008;41(44):232-40.
5. Del Real SI, Sánchez Jaeger A, Barón MA, Díaz N, Solano L, Velásquez

Prácticas de lactancia, alimentación complementaria y estado nutricional mediante indicadores antropométricos y bioquímicos en preescolares. Comparación con los indicadores nacionales de salud

- E, et al. Estado nutricional en niños preescolares que asisten a un jardín de infancia público en Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* [Internet]. 2007;57(3):248-54.
6. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition study group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* [Internet]. 2008;371(9608):243-60.
 7. Fernández González P, Hierrezuelo Rojas N, Blanch Esteriz M. Factores de riesgo relacionados con el abandono de la lactancia materna exclusiva. *Multimed* [Internet]. 2022;26(5):e2318.
 8. Vandale-Toney S, Rivera-Pasquel ME, Kageyama-Escobar ML, Tirado-Gómez LL, López-Cervantes M. Lactancia Materna, destete y ablactación: una encuesta en comunidades rurales de México. *Salud Pública de México* [Internet]. 1997;39(5):412-9.
 9. Romieu I, Hernández-Avila M, Lazcano E, López L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996;143(6):543-52.
 10. World Health Organization. Indicators for assessing breast-feeding practices [Internet]. Ginebra: WHO;1991. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596664>
 11. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales [Internet]. México: INSP; 2020. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
 12. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre COVID-19. Resultados nacionales [Internet]. México: INSP;2022. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2021/doctos/informes/220804_Ensa21_digital_4ago.pdf
 13. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales [Internet]. México: INSP; 2012. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
 14. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 [Internet]. Ginebra: WHO; 2008. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596657>
 15. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 [Internet]. México: INSP;2006. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2006/doctos/informes/ensanut2006.pdf>
 16. National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Growth Charts [Internet]. Estados Unidos: CDC, NCHS; 2001. Disponible en: <https://www.brightfutures.org/bf2/pdf/pdf/GrowthCharts.pdf>
 17. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development [Internet]. Ginebra: WHO; 2006. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>
 18. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. *National Academy of Sciences* 1961. *Nutrition* [Internet]. 1993;9(5):480-91.
 19. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfolds measurements. *Arch Dis Child* [Internet]. 1971;46(246):182-4.
 20. Casanova Román M, Rodríguez Ruiz I, Rico de Cos S, Casanova Bellido M. Análisis de la composición corporal por parámetros antropométricos y bioeléctricos. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2004;61(1):23-31.
 21. World Health Organization. Iron deficiency anaemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers [Internet]. Ginebra: WHO; 2001. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/ida_assessment_prevention_control.pdf?sfvrsn=fb8c459c_1&download=true
 22. McLeod D, Pullon S, Cookson T. Factors Influencing continuation of breastfeeding in a cohort of women. *J Human Lact* [Internet]. 2002;18(4):335-43.
 23. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* [Internet]. 2005;115(2):496-506.
 24. Ávalos González MM, Mariño Membribes ER, Macías Hernández N, Samón Mendoza D, Pérez Véliz Y. Impacto del abandono de la lactancia materna exclusiva sobre la salud de los lactantes. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2022;21(3):e4280.
 25. Bogaert D, van Beveren GJ, de Koff EM, Lusarreta Parga P, Balcazar Lopez CE, Koppensteiner L et al. Mother-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2023;31(3):447-60.
 26. Góngora Ávila CR, Frías Pérez AE, Mejías Arencibia RA, Vásquez Carvajal L. Características maternas relacionadas con el abandono de la lactancia materna. *Rev Cubana Med Milit* [Internet]. 2022;51(1).
 27. Sáenz-Lozada ML, Camacho-Lindo AE. Prácticas de lactancia materna y alimentación complementaria en un jardín infantil de Bogotá. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2007;9(4):587-94.
 28. Alcaraz G, Bernal C, Cornejo W, Figueroa N, Múnera M. Estado nutricional y condiciones de vida de los niños menores de cinco años de un área urbana del municipio de Turbo, Antioquia, Colombia, 2004. *Biomédica* [Internet]. 2008;28(1):87-98.
 29. Erickson PR, McClintock KL, Green N, LaFleur J. Estimation of the caries-related risk associated with infant formulas. *Pediatr Dent* [Internet]. 1998;20(7):395-403.
 30. Pienovi L, Marino C, Severi C, Herrera G. Duración de lactancia materna y consumo de productos ultraprocesados y bebidas azucaradas en niños uruguayos menores de 4 años. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2021;48(6):924-34.
 31. Marín-Flores MD, González-Perales MD, Alonso Ramírez ME, Beltrán-Villa M. Circunferencia de brazo como indicador de riesgo de desnutrición en preescolares. *Salud Publica de México* [Internet]. 1993;35(6):667-72.
 32. Curilem Gatica C, Almagià Flores A, Rodríguez Rodríguez F, Yuing Fariás T, Berral de la Rosa F, Martínez Salazar, et al. Evaluación de la composición corporal en niños y adolescentes: directrices y recomendaciones. *Nutr Hosp* [Internet]. 2016;33(3):734-8.
 33. González Richmond A. Estudio comparativo de diferentes índices antropométricos del estado nutricional. *Hosp Infant Mex* [Internet]. 1984;41:594-604.
 34. Frisancho AR. Triceps skinfold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1974;27(10):1052-8.
 35. Velásquez RM, Salazar RG, Vio del RF, Díaz ZN, Anziani GA. Validación de ecuaciones antropométricas para evaluar composición corporal en niños preescolares chilenos. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2008;136(4):433-41.
 36. Moreno Aznar LA, Fleta Zaragoza J, Rodríguez Martínez G, Sarría Chueca A, Bueno Sánchez M. Masa grasa corporal en niños y adolescentes de sexo masculino. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1999;51(6):629-32.
 37. Freire WB. La anemia por deficiencia de hierro: estrategias de la OPS/OMS para combatirla. *Salud Publica Mex* [Internet]. 1998;40:199-5.
 38. Oliveira MAA, Osório MM, Raposo MC. Socioeconomic and dietary risk factors for anemia in children aged 6 to 59 months. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2007;83(1):39-46.
 39. Vieira ACF, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lóla MM, Silva SM, Kolsteren P. Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public daycare centers. *J Pediatr (Rio J)*

[Internet]. 2007;83(4):370-6.

Correspondencia:

Cidronio Albavera Hernández
Dirección: Calle 5 de Mayo 92. Los Pinos. Tejalpa Jiutepec,
Morelos. México.
Teléfono: 777 161 1896
Correo electrónico: cidalbavera@gmail.com

Recibido: 28 de febrero de 2024
Evaluado: 15 de marzo de 2024
Aprobado: 15 de marzo de 2024

© 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 iD

Alfredo Guzmán-Mora  <https://orcid.org/0009-0009-0985-9413>
Luis Alcayde Barranco  <https://orcid.org/0009-0001-1742-5350>
Sarahí Rodríguez Rojas  <https://orcid.org/0000-0003-0824-5080>
Cidronio Albavera Hernández  <https://orcid.org/0000-0002-3794-6487>

Asociación del síndrome de fragilidad y funcionalidad familiar en el adulto mayor con retinopatía diabética

Jesús Enrique Olmos Valencia ^{1,a}; Verónica Escorcía Reyes ^{1,b}; Liliana Galicia Rodríguez* ^{2,c}; Enrique Villarreal Ríos ^{2,d}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el síndrome de fragilidad y la funcionalidad familiar en el adulto mayor con retinopatía diabética.

Materiales y métodos: Diseño transversal y analítico en pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética. El servicio de oftalmología realizó el diagnóstico de retinopatía diabética mediante dilatación pupilar, gracias a la aplicación de tetracaína y el uso del oftalmoscopio. Se estudiaron tres grupos, determinados con el cuestionario FRAIL: pacientes con síndrome de fragilidad, pacientes prefrágiles y pacientes sin fragilidad; los tamaños de las muestras fueron 39, 64 y 76, respectivamente, pareados por edad. Las variables estudiadas incluyeron edad, sexo, escolaridad, estado civil y ocupación. Además, se midió el tiempo de evolución del diagnóstico de retinopatía diabética. Por otro lado, el tipo de familia se determinó según lo descrito por Huerta, quien identifica la siguiente clasificación: familia nuclear, familia extensa, familia extensa compuesta, familia monoparental y familia reconstruida. La funcionalidad familiar se evaluó con el cuestionario de funcionamiento familiar (FF-SIL). Respecto al análisis estadístico, se incluyó la prueba ji al cuadrado. El protocolo se registró ante el Comité de Investigación y Ética de la institución de salud; posteriormente, se aplicaron las encuestas previo consentimiento informado.

Resultados: La mediana de edad en los grupos frágil (73,00 años), prefrágil (71,00 años) y sin fragilidad (70,00 años), es igual desde el punto de vista estadístico ($p = 0,061$). La vida en pareja en el grupo frágil representa el 23,1 %; en el prefrágil, 48,4 %, y en el grupo sin fragilidad, 60,5 %. Estas prevalencias son diferentes estadísticamente ($p = 0,001$). Existe asociación entre el síndrome de fragilidad y el tipo de funcionalidad familiar. En el grupo sin fragilidad, la familia funcional es 88,2 %; en el grupo prefrágil, la prevalencia de familia funcional es 46,9 %, y en el grupo con fragilidad, 15,4 % ($p = 0,000$).

Conclusiones: Existe asociación entre funcionalidad familiar y síndrome de fragilidad en el paciente geriátrico con retinopatía diabética.

Palabras clave: Fragilidad; Diabetes Mellitus; Geriatria (Fuente: DeCS BIREME).

Association between frailty syndrome and family functioning among older adults with diabetic retinopathy

ABSTRACT

Objective: To determine the association between frailty syndrome and family functioning among older adults with diabetic retinopathy.

Materials and methods: An analytical and cross-sectional study conducted among patients diagnosed with diabetic retinopathy. The ophthalmology department diagnosed diabetic retinopathy through pupil dilation, using tetracaine and an ophthalmoscope. Three groups were determined using the FRAIL questionnaire: frail, prefrail and nonfrail; the sample sizes were 39, 64 and 76, respectively, matched by age. The study variables included age, sex, education, marital status and occupation. Additionally, the time since the diagnosis of diabetic retinopathy was measured. Furthermore, the type of family was determined according to Huerta's classification, which identifies nuclear family, extended family, composite extended family, single-parent family and blended family. Family functioning was evaluated with the FF-SIL questionnaire. The statistical analysis included the chi-square test. The protocol was registered with the research and ethics committee of the health institution, and surveys were administered after obtaining prior informed consent.

1 Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar N.º 6. San Juan del Río, Querétaro, México.

2 Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Querétaro. Querétaro, México.

^a Residente de medicina familiar; ^b médica familiar; ^c maestra en Administración en Salud; ^d médico familiar.

*Autor corresponsal.

Results: The median ages in the frail (73 years), prefrail (71 years) and nonfrail (70 years) groups were statistically similar ($p = 0.061$). The prevalence of living as a couple was 23.1 % in the frail group, 48.4 % in the prefrail group and 60.5 % in the nonfrail group, with statistically significant differences among these groups ($p = 0.001$). There was an association between frailty syndrome and type of family functioning: in the nonfrail group, 88.2 % had a functional family, compared to 46.9 % in the prefrail group and 15.4 % in the frail group ($p = 0.000$).

Conclusions: There is an association between frailty syndrome and family functioning among geriatric patients with diabetic retinopathy.

Keywords: Frailty; Diabetes Mellitus; Geriatrics (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es una patología de evolución progresiva y silenciosa, caracterizada por el desarrollo de microaneurismas y hemorragias intrarretinianas que provocan la disminución creciente de la visión. A nivel mundial, es una de las causas principales de discapacidad visual, y el grupo más afectado está conformado por los adultos mayores, con 1,5 veces más probabilidades de desarrollar ceguera ^(1,2).

Los factores que condicionan la progresión de la enfermedad y la limitación funcional incluyen tiempo de evolución de la diabetes, control glucémico, tabaquismo, control de lípidos e hipertensión arterial. La retinopatía en el adulto mayor repercute en las condiciones de vida del individuo, incide en el síndrome de fragilidad y puede causar alteración en la dinámica y funcionalidad familiar ⁽²⁻⁴⁾.

El síndrome de fragilidad es una entidad médica asociada a la edad y de etiología multicausal, caracterizada por una disminución de la fuerza, la resistencia y las funciones fisiológicas, lo que ocasiona una mayor vulnerabilidad ante factores estresantes, agudos y crónicos, así como una mayor dependencia funcional. En la literatura se describen distintos instrumentos para medir la fragilidad, cada uno adaptado al contexto clínico del paciente; entre ellos se encuentra el cuestionario de Ensrud, de fácil aplicación pero, debido al reducido número de preguntas, limita la obtención de información; el cuestionario de Fried, por su parte, define el modelo físico de fragilidad, y tiene como limitación el uso del dinamómetro para medir la fuerza de presión; finalmente, el cuestionario FRAIL evalúa fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso, características que le otorgan mayor objetividad, así como una alta confiabilidad interna y externa ⁽⁵⁻¹⁰⁾.

La funcionalidad familiar evalúa la interacción de vínculos afectivos entre los miembros del grupo familiar y la capacidad de adaptación a las distintas dificultades que se presentan; la presencia de enfermedades en el adulto mayor tiene repercusiones desfavorables en dicha funcionalidad. La evaluación de la funcionalidad familiar

se puede realizar desde la perspectiva individual con el instrumento APGAR familiar o desde la perspectiva grupal del núcleo familiar con el instrumento FF-SILL ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Cuando un adulto mayor se enferma y pierde la autonomía, el grupo familiar al que pertenece entra en un proceso de adaptación que afecta su dinámica. Esta situación puede influir en la evolución y control de la enfermedad, incluyendo la recuperación y el apego al tratamiento, y se puede constituir como factor de riesgo para complicaciones ^(14, 16-19).

En este contexto, el objetivo del artículo es determinar la asociación entre el síndrome de fragilidad y la funcionalidad familiar en el adulto mayor con retinopatía diabética.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Diseño transversal y analítico en pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética. Pertenecían a una institución de seguridad social de la ciudad de San Juan del Río, Querétaro, México, y fueron atendidos durante el periodo enero del 2022 a enero del 2023.

Variables y mediciones

El diagnóstico de retinopatía diabética lo realizó el servicio de oftalmología mediante dilatación pupilar, aplicación de tetracaína y uso del oftalmoscopio.

Los grupos de comparación se dividieron en tres: pacientes con síndrome de fragilidad, pacientes prefrágiles y pacientes sin fragilidad. El diagnóstico se realizó mediante la aplicación del instrumento FRAIL de fragilidad ⁽⁷⁾, donde la puntuación de 0 equivale a no fragilidad; la puntuación de 1 a 2, prefragilidad, y la puntuación de 3 o más, fragilidad.

Las variables estudiadas incluyeron edad, sexo, escolaridad, estado civil y ocupación; se midió el tiempo de evolución del diagnóstico de retinopatía diabética; el tipo de familia se determinó según lo descrito por Huerta ⁽¹²⁾, quien identifica a las familias nuclear, extensa, extensa compuesta, monoparental y reconstruida.

Asociación del síndrome de fragilidad y funcionalidad familiar en el adulto mayor con retinopatía diabética

La funcionalidad familiar se determinó con el instrumento FF-SIL ⁽¹¹⁾, el cual identifica cuatro categorías: funcionalidad, funcionalidad moderada, disfuncionalidad y disfuncionalidad severa.

Análisis estadístico

Para las variables edad y tiempo de evolución de la retinopatía, se investigó normalidad con la prueba de Shapiro Wilk en el grupo frágil y con la prueba Kolmogorov Smirnov en los grupos prefrágil y sin fragilidad. Asimismo, se calcularon medianas y porcentajes. La prueba de Kruskal Wallis se empleó para comparar edad y tiempo de evolución; el resto de las variables se analizaron con la prueba de ji al cuadrado.

Consideraciones éticas

El protocolo fue registrado ante el Comité de Investigación y Ética de la institución de salud. Posteriormente, se aplicaron las encuestas previo consentimiento informado.

RESULTADOS

En la variable edad se encontró distribución normal en el grupo frágil ($p = 0,387$) y en el grupo prefrágil ($p = 0,069$); en el grupo sin fragilidad no se presentó distribución normal ($p = 0,00$). El tiempo de evolución de la retinopatía no presentó distribución normal en ninguno de los grupos (frágil [$p = 0,00$], prefrágil [$p = 0,00$] y sin fragilidad [$p = 0,00$]).

Desde el punto de vista estadístico, la mediana de edad en los grupos frágil (73,00 años), prefrágil (71,00 años) y sin fragilidad (70,00 años) es igual ($p = 0,06$). La mediana del tiempo de evolución de la retinopatía es diferente en los grupos ($p = 0,000$) (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de la edad y el tiempo de evolución en el paciente adulto mayor con retinopatía diabética de los grupos frágil, prefrágil y sin fragilidad

Parámetro	Frágil (n = 39)	Prefrágil (n = 64)	Sin fragilidad (n = 76)	Kruskal Wallis	p
Edad mediana (años)	73,00	71,00	70,00	5,58	0,06
Tiempo de evolución de la retinopatía mediana (años)	3,00	2,00	1,00	27,81	0,00

La prevalencia de la vida en pareja en el grupo frágil es 23,07%; en el prefrágil, 48,43 %, y en el grupo sin fragilidad, 60,52 %; estadísticamente estas prevalencias son diferentes ($p = 0,00$). En la Tabla 2 se presenta el comportamiento, según sexo, escolaridad y ocupación, por grupos.

Tabla 2. Comparación de las características personales en el paciente adulto mayor con retinopatía diabética de los grupos frágil, prefrágil y sin fragilidad

Característica	Síndrome de fragilidad			ji ²	p
	Frágil (n = 39)	Prefrágil (n = 64)	Sin fragilidad (n = 76)		
Sexo					
Femenino	61,54	65,62	51,31	3,10	0,21
Masculino	38,46	34,38	48,69		
Vida en pareja					
Sí	23,07	48,43	60,52	14,48	0,00
No	76,93	51,57	39,48		

Característica	Síndrome de fragilidad			ji ²	p
	Frágil (n = 39)	Prefrágil (n = 64)	Sin fragilidad (n = 76)		
Escolaridad					
Primaria o menos	76,92	84,38	77,63	1,25	0,53
Secundaria o más	23,08	15,62	22,37		
Ocupación					
Hogar	23,07	37,50	28,94	2,92	0,57
Actividad laboral	10,25	7,81	11,85		
Jubilado	66,68	54,69	59,21		

El 43,42 % de los pacientes sin fragilidad, el 34,37 % de los pacientes prefrágiles y el 30,79 % de los pacientes sin fragilidad pertenecen a la familia tipo nuclear ($p = 0,62$) (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación del tipo de familia en el paciente adulto mayor con retinopatía diabética de los grupos frágil, prefrágil y sin fragilidad

Tipo de familia	Síndrome de fragilidad			ji ²	p
	Frágil (n = 39)	Prefrágil (n = 64)	Sin fragilidad (n = 76)		
	Porcentaje				
Nuclear	30,79	34,37	43,42		
Extensa	12,82	9,37	10,52		
Extensa compuesta	17,94	31,25	22,38	6,18	0,62
Monoparental	17,94	12,50	13,16		
Reconstruida	20,51	12,50	10,52		

Existe asociación entre el síndrome de fragilidad y el tipo de funcionalidad familiar: en el grupo sin fragilidad, la familia funcional es 88,16 %; en el grupo prefrágil, 46,9 %, y en el grupo con fragilidad, 15,38 % ($p = 0,00$) (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre funcionalidad familiar y síndrome de fragilidad en el adulto mayor con retinopatía diabética

Funcionalidad familiar	Síndrome de fragilidad			ji ²	p
	Frágil (n = 39)	Prefrágil (n = 64)	Sin fragilidad (n = 76)		
	Porcentaje				
Funcional	15,38	46,87	88,16		
Moderadamente funcional	33,33	32,81	10,52		
Disfuncional	41,02	18,75	1,32	70,84	0,00
Severamente disfuncional	10,27	1,57	0,00		

DISCUSIÓN

Desde la perspectiva demográfica, en la sociedad actual, hay un aumento de la esperanza de vida con una tendencia al envejecimiento, un deterioro fisiológico y un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas y complicaciones asociadas a ellas. Estas características, en conjunto, configuran un panorama no muy halagador para

los adultos mayores; por ello, identificar las condiciones que se asocian con una mejor expectativa de vida es una oportunidad para la sociedad y para los sistemas de salud, contexto en el cual se sitúa el presente artículo ⁽²⁰⁻²²⁾.

El síndrome de fragilidad está relacionado con la edad.

Se sabe que la disminución de las reservas fisiológicas es inversamente proporcional a la edad y, con ello, aumenta la probabilidad de dependencia y vulnerabilidad, situación que se ve aún más afectada cuando va acompañada de complicaciones por enfermedades crónicas⁽²³⁾. Algunos estudios indicaron que la discapacidad visual secundaria a la retinopatía diabética afecta en edades más avanzadas; por tal motivo, en esta investigación se hace énfasis en la importancia de la similitud etaria en los grupos de comparación, pues, si no existiera, se podría haber cuestionado la asociación del síndrome de fragilidad con cualquiera de las otras variables estudiadas, incluida la funcionalidad familiar. La detección oportuna de la fragilidad debe considerarse una acción básica en la evaluación del adulto mayor, ya que no solo es esencial el control de las patologías crónicas, sino también la identificación de signos tempranos de fragilidad. Con este enfoque se pretende implementar estrategias que puedan retrasar y, en algunas ocasiones, revertir el deterioro físico y cognitivo asociado a la fragilidad, lo que ayudará a mejorar la calidad de vida y a disminuir el riesgo de adquirir más complicaciones^(5,24).

En este estudio la vida en pareja es un factor asociado al síndrome de fragilidad. Algunos autores sugieren que estar casado genera una mayor dependencia en las actividades de la vida diaria, esto debido al cuidado continuo. Esto difiere de la propuesta de que la vida en pareja equivale a una relación afectiva más intensa, lo que conlleva a relaciones emocionales y psicológicas que propician la responsabilidad y la preocupación mutua, las cuales favorecen el cuidado de la salud y la estabilidad emocional⁽²⁵⁻²⁷⁾.

La retinopatía diabética es una causa de baja laboral en el adulto mayor económicamente activo, lo que condiciona una dependencia económica. En la literatura se describe la asociación entre baja escolaridad y actividad laboral con el síndrome de fragilidad, panorama no identificado en este estudio. Al respecto, en términos generales, se debe señalar que, en la población geriátrica, el grado escolar es inversamente proporcional a la edad, condición determinada por el contexto histórico del acceso a la educación en la población estudiada. Por otro lado, también es una realidad que a mayor edad mayor deterioro funcional del paciente y, con ello, menor posibilidad de actividad laboral por la condición física o por la negativa de acceso al mercado laboral del paciente geriátrico. Se debe indicar que, en esta investigación, al parear los grupos de comparación por edad, se eliminó la posibilidad de encontrar diferencias, lo cual explicaría la divergencia con lo reportado en la literatura^(5, 26-29).

En esta investigación, no se encontró asociación entre el síndrome de fragilidad y el tipo de familia. Esto sugiere que, más allá de esta variable, lo relevante en la estructura familiar son las relaciones interpersonales entre sus

miembros, los roles y las redes de apoyo que se establecen. Los adultos mayores con retinopatía diabética, además de la discapacidad que puede ocasionarles esta condición y la alteración de las demás funciones producto de la edad, en algún punto requerirán el apoyo de un familiar, ya sea en el contexto emocional, social e incluso económico. Los resultados de este estudio no permiten ser contundentes al respecto, pues su diseño no tuvo esa finalidad. Sin embargo, se enfatiza que la identificación del núcleo familiar es de suma relevancia en la atención de estos pacientes. Por lo general, la familia puede generar un entorno seguro para los adultos mayores, contribuir en su atención y limitar la progresión de la fragilidad^(12,27,30).

Se corrobora la asociación de la funcionalidad familiar y el síndrome de fragilidad en el paciente geriátrico con retinopatía diabética. Se ha demostrado que la adecuada dinámica familiar favorece la aceptación y el afrontamiento de las patologías crónicas en sus miembros, y el cuidado y adaptación a las condiciones propias de la familia. Por el contrario, un ambiente familiar negativo puede contribuir a la progresión de la fragilidad, escenario que favorece las complicaciones propias de las enfermedades crónicas, en este caso, la retinopatía diabética^(16, 17, 31, 32).

En conclusión, existe asociación entre funcionalidad familiar y síndrome de fragilidad en el adulto mayor con retinopatía diabética. En el grupo sin fragilidad, la familia funcional es 88,16 %; en el grupo prefrágil, 46,9 %, y en el grupo con fragilidad, 15,38 % ($p = 0,00$). Identificar que los adultos mayores con retinopatía diabética, a su vez, presentan síndrome de fragilidad permitirá establecer un plan de manejo multidisciplinario que favorezca un adecuado control de la enfermedad crónica y así se evitará la progresión de la fragilidad⁽³³⁾.

Contribuciones de los autores: JEOV, VER, LGR y EVR elaboraron el protocolo, el trabajo de campo, los análisis de datos y redactaron el artículo.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sáenz Araya D, Madrigal Cedeño V, Cortés Badilla PA. Aspectos generales de la retinopatía diabética. Rev méd sinerg [Internet]. 2023;8(6):e1002.
2. Barrot de la Puente J. Prevención de la retinopatía diabética. Diabetes Práctica [Internet]. 2019;10(3):1-40.
3. Rodríguez R, Salas Osorio JA, Calle Y, Salcedo S, Mestra M. Evaluación de los factores de riesgo en la salud visual de los pacientes con retinopatía diabética. CSV [Internet]. 2019;11(1):27-35.
4. Ruiz Miranda M, Escobar Yéndez NV, Ramos López M, Hormigo Puertas

- I, Duperet Carvajal D. El impacto social de la retinopatía diabética. *Acta Médica* [Internet]. 2020;21(42):e114.
5. Estrada-Gómez OA, Salcedo-Rocha AL, García de Alba-García JE. Síndrome de fragilidad en el sistema universitario del adulto mayor. *Salud Jalisco* [Internet]. 2018;5(2):92-97.
6. Tello-Rodríguez T, Varela-Pinedo L. Fragilidad en el adulto mayor: detección, intervención en la comunidad y toma de decisiones en el manejo de enfermedades crónicas. *Rev Peru Med Exp Salud pública* [Internet]. 2016;33(2):328-334.
7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento del síndrome de fragilidad en el anciano [Internet]. México: IMSS; 2018. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/static/guiasclinicas/479GER.pdf>
8. Rosas-Carrasco O, Cruz-Arenas E, Parra-Rodríguez L, García-González AI, Contreras-González LH. Adaptación transcultural y validación de la escala FRAIL, para evaluar la fragilidad en un grupo de adultos mexicanos. *JAMDA* [Internet]. 2016;17(12):1094-1098.
9. Acosta-Benito MA, Martín-Lesende I. Fragilidad en atención primaria: diagnóstico y manejo multidisciplinar. *Aten prim* [Internet]. 2022;54(9).
10. Becerra-Partida EN, Patraca-Loeza AE. Prevalencia de síndrome de fragilidad en adultos mayores de 70 años en primer nivel de atención. *Rev Conamed* [Internet]. 2021;26(1):42-47.
11. Delfín-Ruiz C, Cano-Guzmán R, Peña-Valencia EJ. Funcionalidad familiar como política de asistencia social en México. *Rev Cienc Soc* [Internet]. 2020;XXVI(2):42-53.
12. Huerta J. La familia en el proceso salud-enfermedad. México: Alfil; 2005.
13. Mayorga-Muñoz C, Gallardo-Peralta L, Gálvez-Nieto JL. Propiedades psicométricas de la escala APGAR-Familiar en personas mayores residentes en zonas rurales multiétnicas chilenas. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2019;147(10):1283-90.
14. Barreras-Miranda MI, Muñoz-Cortés G, Pérez-Flores LM, Gomez-Alonso C, Fulgencio-Juárez M, Estrada-Andrade ME. Desarrollo y validación del Instrumento FF para evaluar el funcionamiento familiar. *Aten Fam* [Internet]. 2022;29(2):72-78.
15. Creagh Peña M. Repercusión del envejecimiento en el funcionamiento familiar. *RCSP* [Internet]. 2019;45(4):e1317.
16. Cardona Arango D, Segura Cardona Á, Segura Cardona A, Muñoz Rodríguez DI, Agudelo Cifuentes MC. La felicidad como predictor de funcionalidad familiar del adulto mayor en tres ciudades de Colombia. *Hacia Promoc Salud* [Internet]. 2019;24(1):97-111.
17. Medellín Fontes MM, Rivera Heredia ME, López Peñaloza J, Kanán Cedeño MG, Rodríguez-Orozco AR. Funcionamiento familiar y su relación con las redes de apoyo social en una muestra de Morelia, México. *Salud Ment* [Internet]. 2012;35(2):147-54.
18. Martínez-Montilla JM, Amador-Marín B, Guerra-Martín MD. Estrategias de afrontamiento familiar y repercusiones en la salud familiar: una revisión de la literatura. *Enfermería Glob* [Internet]. 2017;16(47):576-91.
19. Quintero FJ, Amaris MC, Pacheco RA. Afrontamiento y funcionamiento en familias en situación de discapacidad. *Revista Espacios* [Internet]. 2020;41(17):21.
20. González M, Vera B. Prevalencia y características del síndrome de fragilidad en adultos mayores en el Centro de Salud "Manuel Sánchez Villegas" Sector I del Distrito de la Victoria - Chiclayo. septiembre 2015 - enero 2016, Perú. Repositorio Institucional de la Universidad de Chiclayo. <http://repositorio.udch.edu.pe/bitstream/UDCH/765/1/TESIS%20BENJAMIN%20VERA.pdf>
21. Esmeraldas Vélez EE, Falcones Centeno MR, Vásquez Zevallos MG, Solórzano Vélez JA. El envejecimiento del adulto mayor y sus principales características. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento* [Internet]. 2019;3(1):58-74.
22. Echeverría A, Astorga C, Fernández C, Salgado M, Villalobos Dintrans P. Funcionalidad y personas mayores: ¿dónde estamos y hacia dónde ir? *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2022;46(34):e34.
23. Menéndez-González L, Izaguirre-Riesgo A, Tranche-Iparraguirre S, Montero-Rodríguez A, Orts-Cortés MI. Prevalencia y factores asociados de fragilidad en adultos mayores de 70 años en la comunidad. *Aten Primaria* [Internet]. 2021;53(10):102128.
24. Pérez-Peralta L, Rivera-De la Parra D, Graue-Hernández E, Hernández-Jiménez S, Almeda-Valdés P, Velázquez-Jurado H, et al. Discapacidad visual asociada a retinopatía diabética y edema macular: un estudio de base hospitalaria. *Gac Med Méx* [Internet]. 2023;159(3):207-14.
25. Mesa Trujillo D, Valdés Abreu BM, Espinosa Ferro Y, Verona Izquierdo AI, García Mesa I. Estrategia de intervención para mejorar la calidad de vida del adulto mayor. *RCMGI* [Internet]. 2020;36(4):e2156.
26. Alquina Quishpe IP. Factores asociados al síndrome de fragilidad en la población adulta mayor de la parroquia de San Antonio, Cantón Ibarra, provincia de Imbabura de agosto a diciembre del 2016. *Práctica Familiar Rural* [Internet]. 2017;2(2).
27. Hernández Nava N, Mendoza Coronel MF, Rocha Rodríguez M, Silva Cázares MB, Fabela Sánchez LF, Fosado Quiroz RE. Estudio de la discapacidad visual por diabetes mellitus tipo 2 en el adulto mayor. *Acta Universitaria* [Internet]. 2020;30:1-9.
28. Allan N, Wachholtz D, Valdés A. Cambios en la ocupación de los adultos mayores recientemente jubilados. *Rev Chil Ter Ocup* [Internet]. 2021;22(2):233-42.
29. Carrasco-Peña KB, Fariás-Moreno K, Trujillo-Hernández B, Delgado-Inciso B, Baltazar-Rodríguez MB, Aguilar-Mancilla ZC. Frecuencia de fragilidad y comorbilidad en adultos mayores. *Rev Argent Gerontol Geriatr* [Internet]. 2019;33(2):154-60.
30. Peña Soplapuco D, Pizarro Coronado LB, Constantino Facundo F. Percepción del adulto mayor sobre su interrelación familiar. Sector II del distrito La Victoria-Chiclayo-2018 [Internet]. 2019;6(2):56-67.
31. Rivadeneira-Espinoza L, Sánchez-Hernández C del R. Síndrome de fragilidad en el adulto mayor en una comunidad rural de Puebla, México. *Duazary* [Internet]. 2016;13(2):119-25.
32. García López LE, Boyeros Fernández I, Quevedo Navarro M, Alonso Cordero ME. Fragilidad, nivel funcional y funcionamiento familiar en adultos mayores. *Medimay* [Internet]. 2020;27(3):339-55.
33. Acosta-Benito MA, Martín-Lesende I. Fragilidad en atención primaria: diagnóstico y manejo multidisciplinar. *Aten Primaria* [Internet]. 2022;54(9):102395.

Correspondencia:

Liliana Galicia Rodríguez

Dirección: Av. 5 de febrero s/n Esq.Zaragoza. Col. Centro.

C.P. 76000. Querétaro, México.

Teléfono: +52 442 409 0616

Correo electrónico: lilianagalicia@hotmail.com

Recibido: 5 de febrero de 2024

Evaluado: 11 de marzo de 2024

Aprobado: 22 de marzo de 2024

© 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 iD

Jesús Enrique Olmos Valencia  <https://orcid.org/0000-0002-0974-2903>

Verónica Escorcía Reyes  <https://orcid.org/0000-0001-5214-9171>

Liliana Galicia Rodríguez  <https://orcid.org/0000-0001-5140-8434>

Enrique Villarreal Ríos  <https://orcid.org/0000-0002-5455-2383>

Factores asociados al ausentismo de la cita médica, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

Ninfa Eulalia Soto Asencios* ^{1,2,a}; Roxana Obando Zegarra ^{1,3,b}; Janet Mercedes Arévalo-Ipanaqué ^{4,b}

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados al ausentismo de la cita médica en pacientes de un hospital nacional peruano.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de casos y controles, en pacientes que se ausentaron o no a la cita médica programada; la población de ausentes fue de 2963 y los que cumplieron fueron 12 125. La muestra fue de 126 citados para el grupo casos y 253 para el grupo control, seleccionados por muestreo sistemático, considerando criterios de selección. A partir de los registros de programación de citas y la base de datos de las atenciones médicas, en una ficha de recolección de datos se recogieron factores personales, como residencia, condición en el establecimiento, condición en el servicio, financiamiento y sexo, e institucionales, como el diferimiento de citas. Los factores asociados se analizaron con regresión logística binaria.

Resultados: La proporción de ausentismo fue 19,64 %. El 81,75 % de los pacientes ausentes y el 65,22 % de los del grupo control se atienden por el Seguro Integral de Salud (SIS); por otro lado, 68,25 % de los primeros y 52,38 % de los segundos separaron su cita con siete días o más de anticipación. Los factores asociados al ausentismo fueron el financiamiento ($p = 0,002$; OR = 2,385; IC 95 % [1,365-4,168]) y el diferimiento de la cita ($p = 0,005$; OR = 1,965; IC 95 % [1,225-3,152]). Respecto a la probabilidad de ausentarse, la del beneficiario del SIS corresponde a 2,385, mientras que la de los usuarios que programan una cita con siete o más días de anticipación, 1,965.

Conclusiones: Ser paciente beneficiario del SIS y el otorgamiento de una cita con un diferimiento de más de siete días ocasionan mayor probabilidad de ausentarse a la cita médica programada; se sugiere la revisión de los procesos como parte de la mejora continua.

Palabras clave: Ausentismo; Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento; Citas y Horarios; Seguro de Salud (Fuente: DeCS BIREME).

Factors associated with absenteeism from medical appointments, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

ABSTRACT

Objective: To determine the factors associated with the absenteeism from medical appointments among patients at a national hospital in Peru.

Materials and methods: An observational, retrospective and analytical case-control study among patients who either missed or attended their scheduled medical appointments. The population of absentees was 2,963, while that of attendees was 12,125 patients. The sample consisted of 126 scheduled individuals in the case group and 253 in the control group, selected by systematic sampling, considering selection criteria. From the appointment scheduling records and the medical consultation database, personal factors such as place of residence, condition in the facility, condition in the service, financing and sex as well as institutional factors such as the deferral of appointments were collected using a data collection form. The associated factors were analyzed using binary logistic regression.

Results: The absenteeism rate was 19.64 %. A total of 81.75 % of absent patients and 65.22 % of those in the control group receive medical care through the Sistema Integral de Salud (SIS, Comprehensive Health Insurance) scheme. Furthermore, 68.25 % of the absentees booked their medical appointment seven or more days in advance, compared to 51.38 % of the control group. The factors associated with absenteeism were financing ($p = 0.002$; OR = 2.385; 95 % CI [1.365-4.168]) and the deferral of the appointment ($p = 0.005$; OR = 1.965; 95 % CI [1.225-3.152]). Regarding the likelihood of being absent, that of SIS beneficiaries was 2.385, while that of users who scheduled an appointment seven or more days in advanced was 1.965.

Conclusions: Being a SIS beneficiary patient and the granting of an appointment deferred by more than seven days

1 Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

2 Universidad César Vallejo. Lima, Perú.

3 Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

4 Universidad Peruana Unión, Escuela de Posgrado, Unidad de Posgrado en Ciencias de la Salud. Lima, Perú.

^a Licenciado en Estadística; ^b licenciado en Enfermería.

*Autor corresponsal.

increases the probability of absenteeism from scheduled medical appointments. A processes review is suggested as a part of the continuous improvement.

Keywords: Absenteeism; Treatment Adherence and Compliance; Appointments and Schedules; Insurance, Health (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La ausencia a una cita médica programada en consultas externas es muy frecuente en los hospitales. Los usuarios solicitan una atención, sin embargo, el día de la cita programada no se presentan.

En los hospitales públicos, el número de solicitudes de cita es ilimitado, generalmente en pacientes que son beneficiarios del seguro de salud estatal, más aún cuando no existen mecanismos que regulen la demanda de los pacientes ⁽¹⁾.

Las tasas de ausentismo a la cita programada oscilan entre 14,6 %, según un estudio realizado en España ⁽²⁾, y 19 %, según lo reportado en Reino Unido ⁽³⁾; otros estudios identifican como principales factores del ausentismo a la consulta médica al fallo en la comunicación, la edad avanzada ⁽¹⁾, el desconocimiento, tener doble cita, olvidar la cita, recuperarse de la enfermedad ⁽²⁾, edad mayor a 90 años o entre 16 y 30 años, nivel socioeconómico bajo y pertenecer al sexo masculino ⁽³⁾.

La ausencia de pacientes a su cita programada genera repercusiones productivas y económicas, con disminución de la accesibilidad a los servicios, incremento de la morbilidad y crecimiento de los costos directos e indirectos del hospital ^(4,5).

Los factores relacionados al ausentismo en la cita médica programada son varios y requieren un análisis exhaustivo para implementar estrategias que logren minimizar el problema ⁽¹⁾. Esto debe ir acompañado de un análisis completo del problema general del acceso a la salud y la demanda del paciente, implementando nuevas estrategias de trabajo centradas en el usuario ^(1,6-8).

Por ello, se planteó un estudio con el objetivo de determinar los factores asociados al ausentismo de la cita médica en un hospital nacional peruano ubicado en Callao.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio retrospectivo, analítico, de casos y controles, en 379 pacientes que programaron una cita médica para las especialidades de medicina durante el periodo de agosto-setiembre del 2019 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de Callao en Perú. La población objetivo,

considerando los criterios de inclusión y de exclusión, fue de 15 088 citas programadas, divididas en 2963 que no asistieron (casos) y 12 125 pacientes que sí cumplieron con la cita programada (controles).

Los criterios de selección de los grupos fueron tomados a partir de las citas para atención en consulta externa programadas entre los meses de agosto y setiembre del 2019 en las especialidades de Cardiología, Dermatología, Endocrinología, Gastroenterología, Medicina, Neurología y Neumología en los turnos mañana y tarde; se consideró a pacientes de todas las edades. Se excluyeron citas programadas para procedimientos y citas registradas el mismo día de la atención.

Para determinar el tamaño de muestra, se consideró la prevalencia de los casos ($p^1 = 35\%$) registrados por Soto et al. ⁽⁹⁾, y para los controles (p^2) se aplicó la prevalencia máxima esperada de 50 %, un nivel de confianza de 95 % ($Z\alpha$) y la potencia de 80 % (ZB). Aplicando la fórmula para estudios analíticos ^(10,11), se tiene el tamaño de muestra de 126 para los casos y de 253 para los controles, dos controles en proporción por cada caso. La selección de la muestra en cada grupo se realizó mediante el muestreo probabilístico sistemático.

Variables y mediciones

Como factores personales se consideraron residencia, condición en el establecimiento, condición en el servicio, financiamiento y sexo; como factor institucional relacionado a los procesos del hospital, se consideró el diferimiento de citas. Se utilizó una ficha de registro de datos, con validez por juicio de expertos de 95,8 % y confiabilidad de 0,7 mediante KR-20 ⁽⁹⁾. La recopilación de los datos se realizó desde los registros de programación de citas y la base de datos de las atenciones. Se realizó el emparejamiento de ambas fuentes para determinar los pacientes que se ausentaron en la fecha programada. Se elaboró la data de ausentes y de los que cumplieron.

La selección de la muestra en ambos grupos se realizó mediante muestreo sistemático.

Análisis estadístico

Toda la información se tabuló en una base de datos de Microsoft Excel y se analizó a través del programa estadístico SPSS, versión 24. Se aplicó la regresión logística binaria para el análisis bivariado entre los factores personales e institucionales y los casos y controles; la asociación

de las variables se comparó con un nivel de significancia de 5 %. Se calculó el *Odds ratio* para evaluar el riesgo de ausentismo a la cita médica programada y luego se realizó la regresión logística binaria para las variables que resultaron significativas; por último, se diseñó el modelo para calcular la probabilidad del ausentismo.

Consideraciones éticas

La investigación fue elaborada respetando los principios bioéticos de confidencialidad, además, fue presentada y aprobada por el Comité de Ética del hospital. Para ello, se solicitaron los permisos respectivos para acceder a la

base de datos de las citas, donde se obtuvo la información sin identificar nombre ni datos personales de los pacientes que allí figuraban. El estudio no representó ningún riesgo debido a que se usó fuente documental sin tener contacto directo con los pacientes.

RESULTADOS

La prevalencia del ausentismo a la cita médica en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de Callao, durante el periodo de agosto a setiembre del 2019, fue de 2963 (19,64 %); por otro lado, los que cumplieron fueron 12 125 (80,36 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Ausentismo a la cita médica en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión-Callao

	Nº	Porcentaje (%)
Cumplieron	12 125	80,36
Ausentaron	2963	19,64
Total	15 088	100,00

En la Tabla 2 se muestra que el 81,75 % del grupo de casos y el 83,79 % del grupo control residen en los distritos de Callao. La probabilidad de incumplimiento fue de 0,58 (OR = 0,58; IC 95 % 0,31:1,08). El 95,25 % de los que incumplieron la cita y el 94,86 % de los controles tuvieron la característica de ser pacientes continuadores en el hospital; la probabilidad de incumplimiento fue de 0,94 (OR = 0,94; IC 95 % 0,32:2,74). Por otro lado, el 54,76 % de los pacientes que se ausentaron fueron continuadores en el servicio, mientras que los del grupo control fueron

54,55 %; la probabilidad de incumplimiento fue de 0,88 (OR = 0,88; IC 95 % 0,56:1,40). Según financiamiento, el 81,75 % de los que se ausentaron y el 65,22 % de los del grupo control se atendieron por el Seguro Integral de Salud (SIS); la probabilidad de incumplimiento fue de 2,39 (OR = 2,39; IC 95 % 1,37:4,17). El 39,68 % de los pacientes que se ausentaron a la cita médica fueron mujeres, y en el grupo control, este género prevaleció en el 35,57 %; la probabilidad de incumplimiento fue de 0,81 (OR = 0,81; IC 95 % 0,51:1,28).

Tabla 2. Factores personales asociados al ausentismo (casos) o cumplimiento (control) de la cita médica

	Casos n = 126	Control n = 253	p	OR	(IC 95 %)
Residencia					
Callao	81,75 %	83,79 %	0,08	0,58	(0,31:1,08)
Lima y otros	18,25 %	16,21 %			
Condición en el establecimiento					
Continuador	95,24 %	94,86 %	0,91	0,94	(0,32:2,74)
Nuevo	4,76 %	5,14 %			
Condición en el servicio					
Continuador	54,76 %	54,55 %	0,59	0,88	(0,56:1,40)
Nuevo	45,24 %	45,45 %			
Financiamiento					
SIS	81,75 %	65,22 %	0,002	2,39	(1,37:4,17)*
Particular	18,25 %	34,78 %			
Sexo					
Femenino	39,68 %	35,57 %	0,36	0,81	(0,51:1,28)
Masculino	60,32 %	64,43 %			

*Asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

n = tamaño de muestra, p: probabilidad, OR: *Odds ratio*, IC: intervalo de confianza.

Factores asociados al ausentismo de la cita médica,
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

Respecto a los factores institucionales, en la Tabla 3 se muestra que el 68,25 % de los pacientes que se ausentaron y el 51,38 % del grupo control separaron su cita con siete a

más días de anticipación; la probabilidad de ausentarse fue de 1,97 (OR = 1,97; IC 95 % 1,23:3,15).

Tabla 3. Factores institucionales asociados al ausentismo (casos) o cumplimiento (controles) a la cita médica

	Casos n = 126	Control n = 253	p	OR	(IC 95 %)
Diferimiento de citas					
De 7 a más días	68,25 %	51,38 %	0,005	1,97	(1,23:3,15)*
Menos de 7 días	31,75 %	48,62 %			

*Asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

n = tamaño de muestra, p: probabilidad, OR: *Odds ratio*, IC: intervalo de confianza.

Por último, la Tabla 4 muestra el modelo de regresión logística binaria para las variables independientes que resultaron significativas, es decir, aquellas que influyeron en la ausencia a la cita médica. La prueba estadística de Wald fue significativa para las variables diferimiento de cita y financiamiento ($p < 0,05$). Los pacientes que obtuvieron cita con diferimiento mayor a siete días tuvieron una probabilidad de ausentarse 1,80 veces mayor que los que la obtuvieron con un diferimiento menor a ese lapso. Por otro lado, los pacientes que pertenecen al SIS tuvieron 2,11 veces mayor probabilidad de ausentarse a la cita

médica con respecto a los pacientes particulares o a los que autofinanciaron su atención. El intervalo de confianza no contiene el valor 1, por lo tanto, ambas variables son significativas.

Con los coeficientes de regresión se diseña la siguiente ecuación para pronosticar el ausentismo a la cita médica:

$$\text{Ausentismo a la cita} = 1 / (1 + e^{-(0,59 * \text{Diferimiento de cita} + 0,75 * \text{financiamiento} - 1,60)})$$

Tabla 4. Modelo de regresión logística binaria para los factores asociados al ausentismo de la cita médica

	B	E. T.	Wald	gl	Sig	Exp(B)	IC 95 % para Exp(B) Inferior Superior
Diferimiento de cita	0,59	0,24	6,23	1	0,013	1,80	1,13 2,84
Financiamiento	0,75	0,27	7,62	1	0,006	2,11	1,24 3,60
Constante	-1,60	0,26	37,41	1	0,000	0,20	

B: coeficientes de regresión, E.T.: error estándar, Wald: estadístico de Wald, gl: grados de libertad, Sig: significancia estadística asociada, Exp(B): estimación de la OR, IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

La prevalencia del ausentismo de los pacientes que programaron una cita médica para la atención en consulta externa fue de 19,64 % (Tabla 1), mientras que en otro estudio, realizado en años anteriores, se encontró una prevalencia de 35 % del incumplimiento⁽⁹⁾. Los dos resultados son similares al reportado en un estudio realizado en un hospital peruano del mismo nivel, donde la prevalencia de incumplimiento fue de 20,2 %⁽⁷⁾, y al estudio realizado en Costa Rica, donde la tasa anual de ausentismo fue de 18 %⁽¹²⁾; esta característica también se

observó en un hospital de España, donde la tasa de absentismo fue de 12,5 %⁽¹³⁾.

Datos similares se observan en estudios realizados en otros países. Un estudio realizado en Omán reportó una tasa global de citas hospitalarias perdidas de 22,3 %⁽¹⁴⁾. De forma similar, un estudio realizado en una clínica de Canadá encontró que, de las citas reservadas durante seis meses, el 24,6 % no fueron atendidas. Sin embargo, un hospital del mismo país reportó un 7,8 % como prevalencia global de pacientes ausentes a la consulta programada⁽¹⁵⁾.

En tanto, una revisión sistemática publicada en el año 2021 reportó que la tasa media de citas perdidas fue del 15,2 %, con una mediana del 12,9 % ⁽¹⁶⁾.

Tomando en cuenta este último reporte, se puede inferir que el ausentismo identificado en el presente estudio es superior al promedio en otros países, pero muy similar a lo reportado en otras instituciones peruanas. Surgen las interrogantes respecto a cuáles podrían ser los motivos que ocasionan mayor ausentismo en los hospitales peruanos, hecho que se dilucidará en los siguientes párrafos.

En el análisis de la variable factores personales, se consideró la residencia de los pacientes, categorizados en dos grupos: los que viven en los distritos de Callao y los que tienen residencia en los distritos de Lima u otros, no encontrándose asociación significativa ($p = 0,08$). Este resultado es similar a un estudio realizado en España, que no encontró asociación entre el ausentismo y la distancia geográfica del centro ⁽⁵⁾. Por el contrario, un estudio en un hospital de Colombia encontró que existe asociación entre el abandono del control prenatal y la distancia del establecimiento de salud ⁽¹⁷⁾. Lo mismo se reportó en un estudio realizado en una clínica de Canadá, que encontró que los determinantes sociales, como el transporte, desempeñan un papel fundamental en la inasistencia a las citas médicas ⁽¹⁸⁾, al igual que una revisión sistemática, en la que se mencionan como motivos para faltar a las citas programadas las dificultades de transporte, entre otros asuntos familiares ⁽¹⁶⁾. En un estudio realizado en Colombia, sobre la prevalencia de inicio tardío de la atención prenatal, encontraron que se encuentra asociado al bajo nivel socioeconómico y a la falta de afiliación a la seguridad social ⁽¹⁹⁾.

Al parecer, estos resultados dependerían de la ubicación geográfica del hospital. En el caso en cuestión, se trata de un hospital ubicado en una vía de acceso central, donde circulan muchas rutas de transporte público, lo que le otorga la accesibilidad necesaria.

Tampoco la condición de paciente continuador o nuevo en el establecimiento tiene asociación con el ausentismo a la cita programada; lo mismo ocurre con la condición del paciente en el servicio. Todos los estudios previos consultados encontraron resultados diferentes. En un hospital peruano se encontró que el tipo de paciente continuador en el establecimiento y continuador en el servicio tenían asociación con la deserción a la consulta externa ⁽⁷⁾. Así mismo, estudios realizados en Canadá encontraron que 19,1 % de los pacientes que faltaron a su cita médica habían presentado un comportamiento previo de ausencia ⁽¹⁵⁾ y que los pacientes nuevos tenían alta tasa de inasistencia (44,4 %) entre los que no asistieron a una cita, mientras que 19,9 % faltó a más de una cita ⁽¹⁸⁾.

Estas diferencias podrían demandar un mayor análisis de los motivos que llevan a que un paciente nuevo no asista a su cita médica. En Perú suele suceder que las citas son otorgadas a largo plazo, lo que podría llevar a que un paciente nuevo busque otras alternativas de atención más inmediatas.

La variable financiamiento está asociada significativamente con el ausentismo a la cita programada ($p = 0,002 < 0,05$; OR = 2,39), resultado similar al que muestra Miranda Mellado en un estudio realizado en Colombia, donde encontró que las madres que tienen afiliación al régimen subsidiado tienen menor uso adecuado del control prenatal frente a las que tienen el régimen contributivo ⁽²⁰⁾. Por otro lado, un estudio realizado en hospitales del norte del país encontró que no existe asociación con el tipo de seguro ($p = 0,202$) ⁽²¹⁾. Los usuarios que son beneficiarios del SIS son los que se ausentan en mayor proporción a la cita médica programada, lo que podría deberse a la inexistencia de un sistema de control sobre el número de veces que se puede solicitar la cita; por lo tanto, sería necesario establecer un adecuado sistema de gestión de citas.

En el análisis según sexo del paciente, no se encontró asociación significativa con el ausentismo a la cita médica; por el contrario, un estudio en Reino Unido encontró que los hombres eran más propensos a faltar a las citas ⁽⁴⁾. Respecto a ambos factores, dos estudios analíticos concuerdan en que los predictores más importantes para ausentarse a la cita médica fueron la edad, el sexo, los costos del servicio, la distancia de la residencia del paciente al hospital, los problemas de transporte, el tiempo de espera, el día y temporada de la cita ^(14,22). A pesar de que en el estudio la mayor proporción de ausentismo fue en los usuarios de sexo masculino, el análisis de la asociación resulta no significativo. Estos tienen mayor dificultad para acudir a una cita médica, lo que podría deberse a las obligaciones laborales.

Por último, analizando la variable diferimiento de citas, que está relacionado con la parte administrativa de una institución de salud, se encontró que 68,25 % de los pacientes que se ausentaron a la cita médica la separaron con diferimiento mayor a siete días, a diferencia del resto, que separó con menor tiempo; de modo que la probabilidad de ausentarse es de 1,97 (OR = 1,97; IC 95 % 1,23:3,15; $p = 0,005$). Un resultado similar encontraron Díaz y col. en Perú, donde existió asociación significativa entre la deserción en consulta externa y la demora de asignación de citas ⁽⁷⁾. En un estudio realizado en España, encontraron diferencias significativas para la variable tiempo de demora; realizaron la regresión logística binaria, considerando el ausentismo como variable dependiente, y las variables que ingresaron al modelo fueron tiempo de demora, nacionalidad, servicios, días de semana, rango de edad y centro ⁽⁴⁾. Similar fue el resultado de Alawadhi y col. en un

hospital de tercer nivel en Omán, quienes encontraron como variables predictoras para perder una cita médica al tiempo de espera de la cita, edad, sexo, distancia de residencia, costo del servicio y estación; para la variable tiempo de espera reportaron un OR: 2,22 para Urología y 1,26 para Oncología⁽¹⁴⁾. El estudio realizado en Venezuela reportó como causa para la no adherencia al control prenatal a la asignación tardía de la cita⁽²³⁾, así mismo, en una investigación realizada en Colombia en un grupo de pacientes con cáncer gástrico concluyeron que los participantes identificaron como principal barrera de acceso a los servicios de cuidados paliativos a la parte administrativa⁽²⁴⁾. El diferimiento de cita es una variable que merece ser analizada muy a profundidad. Los pacientes que tenían que esperar más tiempo para su atención tienen más probabilidad de no acudir a la cita programada, lo que podría justificarse porque buscan atenderse en otros establecimientos estatales o privados; no obstante, en algunos casos, el paciente puede haber fallecido si tenía una enfermedad grave⁽¹⁴⁾.

Los análisis realizados permiten deducir que existen diversos elementos que interfieren en el cumplimiento de los pacientes a sus citas programadas. Además de los considerados en el estudio, merece mencionar que un estudio realizado en Canadá encontró que las obligaciones laborales (19,4 %) fueron los motivos personales más frecuentes para faltar a una cita, mientras que la hora inoportuna de la cita (17,0 %), el retraso antes de la cita (14,6 %) y la falta de confirmación (13,7 %) fueron las razones organizacionales más frecuentes; por otro lado, el motivo más frecuente para no avisar de la ausencia a la clínica fue el olvido de llamar (55,2 %)⁽¹⁵⁾. Otro estudio en Chile menciona que una explicación de inasistencia a la consulta está relacionada con los tiempos de espera en la atención⁽²⁵⁾.

De hecho, un estudio de revisión propone, como estrategia para afrontar este problema, centrarse en la reducción de los tiempos de espera a través del análisis por inteligencia artificial con el fin de mejorar la satisfacción del usuario, haciendo de la programación de citas un proceso estratégico, táctico y operativo⁽²⁶⁾. Otra estrategia sencilla, considerando que la ausencia a las citas programadas acarrea pérdida de recursos, limita los cuidados preventivos y afecta la salud de los usuarios, es el manejo de un sistema de recordatorios telefónicos⁽²⁷⁾, medida que es más asequible en casos de poblaciones pobres o con limitaciones sociales⁽¹⁸⁾.

Incluso se puede optar por contar con una lista de pacientes que pueden llenar los espacios para citas que han sido canceladas con poca anticipación⁽²⁸⁾. Pero ello requiere que el usuario que no asiste a su cita tenga el hábito de llamar para justificar su inasistencia con anticipación.

Por otro lado, actualmente, el avance tecnológico debe

permitir plantear y desarrollar modelos que gestionen con mayor capacidad las citas virtuales, tomado en cuenta la progresión de la enfermedad, la capacidad logística y de infraestructura, la efectividad del tratamiento y diagnóstico, de hecho, hay experiencias que reportan beneficios de estas iniciativas como un estudio realizado en Estados Unidos⁽²⁹⁾.

Teniendo en cuenta las condiciones del paciente, existen experiencias de instituciones de salud en las que se atiende a una alta proporción de pacientes de bajos ingresos con problemas de salud mental y adicciones, las cuales adoptan un enfoque flexible para la programación, animando a los pacientes que faltan a las citas con frecuencia o que probablemente enfrenten obstáculos importantes a que se presenten cuando puedan si tienen una necesidad apremiante⁽²⁸⁾.

Se concluye que los pacientes que tienen SIS y cuya cita es programada con un diferimiento mayor a siete días tienen una alta probabilidad de ausentarse. Se recomienda implementar la comunicación por teléfono para la confirmación de la asistencia a la cita programada, así como promover un estudio a nivel nacional en todas las instituciones de salud para determinar los factores asociados al ausentismo de la cita médica.

Con todo lo mencionado, las estrategias existentes y otras que pueden innovarse, se puede recomendar al hospital revisar el proceso de otorgamiento de citas para la atención en consulta externa, implementar el uso de tecnologías de información y comunicación (TIC), recordatorios mediante el envío de mensajes de texto (SMS) —así como lo demuestra un estudio, en el que los mensajes de texto enviados para el examen de mama aumentaron significativamente la asistencia⁽³⁰⁾— y motivar la cultura de comunicación por parte de los usuarios para cancelar la cita programada, en caso de no asistir, lo cual permitiría otorgar la cita a otro paciente.

Las evidencias generadas en este estudio serán de utilidad para el planteamiento de propuestas y la toma de decisiones por parte de los gestores de salud que están buscando solucionar el problema del ausentismo a las citas médicas programadas.

Los resultados del estudio aportan evidencias que sustentan la necesidad de proponer alternativas que optimicen la gestión del cumplimiento de las citas médicas a través de estrategias modernas de acuerdo con los factores identificados como limitantes para su cumplimiento.

El limitante para realizar la presente investigación fue no encontrar investigaciones nacionales publicadas en revistas científicas.

Contribución de los autores: NESA: idea de investigación, búsqueda de información, trabajo de campo, análisis de data. ROZ: trabajo de campo, informe de resultados, discusión. JMAL: consolidado de proyecto, elaboración del artículo, revisión final.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montesino-Semper M, Rodrigo Rincón I. Factores determinantes y coste económico del absentismo de pacientes en consultas externas. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2016;39(2):335-6.
2. Pereira-Victorio CJ, Vázquez-Molinero A, Lizán-García M, Gómez-Guardiola JL, González López-Valcárcel B. Absentismo de pacientes a la consulta externa especializada en un hospital de tercer nivel en España. *Med Gen Fam* [Internet]. 2016;5(3):83-90.
3. Ellis DA, McQueenie R, McConnachie A, Wilson P, Williamson AE. Demographic and practice factors predicting repeated non-attendance in primary care: a national retrospective cohort analysis. *Lancet Public Health* [Internet]. 2017;2(12):e551-e9.
4. Guerrero MA, Gorgemans S. Absentismo de pacientes citados en las consultas de Atención especializada en el Consorcio Aragonés Sanitario de Alta Resolución: Repercusiones económicas y demoras. *Rev Adm Sanit* [Internet]. 2009;7(4):715-28.
5. Jalaberd Mesa ML, Morales Asencio JM, Rivas Ruiz F. Factores determinantes y coste económico del absentismo de pacientes en consultas externas de la Agencia Sanitaria Costa del Sol. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2015;38(2):235-45.
6. Condiri Lizárraga IRA, Menacho Alvirio LA, Pérez-Lu JE, Cárcamo Cavagnaro C. Envío de mensajes de texto para mejorar la adherencia de pacientes en TARGA: ensayo aleatorizado controlado. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2019;36(3):400-7.
7. Díaz-Vélez C, Benites-Zapata VA, Peña-Sánchez ER, Apolaya-Segura M, Urrunaga-Pastor D. Factores asociados a deserción en consulta externa en hospital del Seguro Social del Perú. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2019;57(5):307-13.
8. Ansell D, Crispo JAG, Simard B, Bjerre LM. Interventions to reduce wait times for primary care appointments: a systematic review. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2017;17:295.
9. Soto Asencios NE, Ortiz Flores OE. Factores que determinan el incumplimiento de la cita médica en la consulta externa del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de Callao - 2016 [Tesis de Posgrado]. Callao: Universidad del Callao; 2017. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unac.edu.pe/handle/20.500.12952/3999>
10. Fuentelsaz Gallego C. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas Prof* [Internet]. 2004;5(18):5-13.
11. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* [Internet]. 2013;2(8):217-24.
12. Mora-Poveda P, Chacón-Sandi Y. Factores asociados al ausentismo en la consulta nutricional de la Clínica de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana. San José, Costa Rica. *RHCS* [Internet]. 2019;5(4):127-35.
13. Hernández-García I, Chaure-Pardos A, Moliner-Lahoz J, Prieto-Andrés P, Mareca-Doñate R, Giménez-Júlvez T, et al. Absentismo, y factores asociados, en las citas programadas de una consulta externa de Medicina Preventiva. *J Health Qual Res* [Internet]. 2018;33(2):82-7.
14. Alawadhi A, Palin V, Van Staa T. Prevalence and factors associated with missed hospital appointments: a retrospective review of multiple clinics at Royal Hospital Sultanate of Oman. *BMJ Open* [Internet]. 2021;11(8):e046596.
15. Claveau J, Authier M, Rodrigues I, Crevier-Tousignant M. Patients' missed appointments in academic family practices in Quebec. *Can Fam Physician* [Internet]. 2020;66(5):349-55.
16. Parsons J, Bryce C, Atherton H. Which patients miss appointments with general practice and why: a systematic review. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2021;71(707):e406-e12.
17. Rodríguez-Páez FG, Jiménez-Barbosa WG, Jiménez-González CA, Coral-Córdoba AE, Ramírez-Solano PC, Ramos-Navas NR Efecto de las barreras de acceso sobre la asistencia a citas de programa de control prenatal y desenlaces perinatales. *Rev Gerenc Polit Salud* [Internet]. 2014;13(27):212-27.
18. Shahab I, Meili R. Examining non-attendance of doctor's appointments at a community clinic in Saskatoon. *Can Fam Physician* [Internet]. 2019;65(6):e264-e8.
19. Cáceres Manrique FDM, Ruiz-Rodríguez M. Prevalencia de inicio tardío de la atención prenatal. Asociación con el nivel socioeconómico de la gestante. Estudio de corte transversal. Bucaramanga, Colombia, 2014-2015. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2018;69(1):22-31.
20. Miranda Mellado C. Factores de capacidad en el uso de control prenatal adecuado en gestantes de Sinclejo (Colombia). *Salud Uninorte* [Internet]. 2016;32(3):436-51.
21. Rivera Felix LM, Burgos López NH, Gomez Diaz JZ, Moquillaza Alcántara VH. Factores asociados al acceso a la atención prenatal en los hospitales de Huaral y Chancay, Perú. *An Fac med* [Internet]. 2018;79(2):131-37.
22. Alawadhi A, Palin V, van Staa TP. Investigating the reasons for missing an outpatient appointment in Royal Hospital, Sultanate of Oman: Perspectives of patients and medical staff in a survey. *Health Sci Rep* [Internet]. 2022;5(1):e470.
23. Betancourt-Ruiz AM, García MY. Factores asociados a la no adherencia del control prenatal en gestantes. *Rev Arbitr Interdiscip Cienc Salud* [Internet]. 2020;4(7):74-96.
24. Uribe C, Amado A, Rueda AM, Mantilla L. Barriers to access to palliative care services perceived by gastric cancer patients, their caregivers and physicians in Santander, Colombia. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2019;24(5):1507-607.
25. Salinas Rebolledo EA, De la Cruz Medías R, Bastías Silva G. Inasistencia de pacientes a consultas médicas de especialistas y su relación con indicadores ambientales y socioeconómicos regionales en el sistema de salud público de Chile. *Medwave* [Internet]. 2014;14(9):e6023.
26. Ala A, Chen F. Appointment Scheduling problem in complexity systems of the healthcare services: A comprehensive review. *J Healthc Eng* [Internet]. 2022;5819813:16.
27. Wald DS, Butt S, Bestwick JP. One-way versus two-way text messaging on improving medication adherence: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(10):1139.e1-5.
28. Glauser W. When patients miss appointments, everyone pays. *CMAJ* [Internet]. 2020;192(6):E149-E50.
29. Yu X, Bayram A. Managing capacity for virtual and office appointments in chronic care. *Health Care Manag Sci* [Internet]. 2021;24(4):742-67.
30. Kerrison RS, Shukla H, Cunningham D, Oybode O, Friedman E. Text-message reminders increase uptake of routine breast screening appointments: a randomised controlled trial in a hard-to-reach population. *Br J Cancer* [Internet]. 2015;112(6):1005-10.

Correspondencia:

Ninfa Eulalia Soto Asencios

Dirección: Av. El Olivar 1261. Callao, Perú.

Teléfono: +51 958491306

Correo electrónico: nisoto73@gmail.com

Recibido: 2 de enero de 2023
Evaluado: 27 de enero de 2023
Aprobado: 6 de febrero 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 iD

Ninfa Eulalia Soto Asencios  <https://orcid.org/0000-0003-0990-0024>

Roxana Obando Zegarra  <https://orcid.org/0000-0003-2380-627X>

Janet Mercedes Arévalo-Ipanaqué  <https://orcid.org/0000-0002-2205-0522>

Estrés en padres de niños con diagnóstico de trastorno del espectro autista en una institución privada, Lima-Perú, 2022

Kenny W. Periche A* ^{1,a}; Lilian R. Pantoja S ^{1,b}

RESUMEN

Objetivo: Determinar el nivel de estrés en padres de niños diagnosticados de trastorno del espectro autista (TEA), en el Instituto para el Desarrollo Infantil-ARIE, sede San Juan de Lurigancho (SJL), 2022.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo y transversal en el Instituto para el Desarrollo Infantil-ARIE, sede SJL, Lima-Perú. Se incluyeron a todos los padres ($n = 79$) con hijos ≤ 8 años con TEA y que cursaban terapias durante el 2022, por lo que no se requirió muestreo. Se utilizó el cuestionario de estrés parental (PSI-SF) para hallar el estrés en los padres. Este test se ha utilizado en otras investigaciones, y posee una valoración de coeficiente alfa de Cronbach de 0,93. Se analizaron las variables sexo de los padres y del menor, edad, grado de instrucción y tipo de familia con el programa SPSS, versión 27, mediante estadística descriptiva y chi cuadrado.

Resultados: Se encuestó a 79 padres, cuya edad promedio fue 35,20 (DE: 5,217) y cuyo sexo predominante fue el femenino (68,35 %). El 73,41 % de padres tiene estudios superiores. El estrés parental percibido por las madres (83,33 %) es ligeramente más alto que el de los padres (60 %) ($p < 0,05$). Hay asociación entre el nivel de estrés de los padres y el sexo del hijo, siendo los varones (82,1 %) quienes producen mayor estrés en comparación con las mujeres (60,9 %). Las familias monoparentales han presentado mayor nivel de estrés, con un 95,46 %, a diferencia de las biparentales, con un 64,42 % ($p < 0,05$).

Conclusiones: La mayoría de los padres y madres con hijos con TEA presentan estrés clínicamente significativo, con puntaje mayor a 90, siendo las segundas las que presentan un mayor grado de estrés. Hay asociación significativa entre el estrés parental y el sexo del hijo y el tipo de familia ($p < 0,05$).

Palabras clave: Sexo; Trastorno del Espectro Autista; Familia (Fuente: DeCS BIREME).

Stress in parents of children diagnosed with autism spectrum disorder in a private institution, Lima, Peru, 2022

ABSTRACT

Objective: To determine the level of stress in parents of children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) at Instituto para el Desarrollo Infantil (Institute for Child Development) - ARIE, San Juan de Lurigancho (SJL) branch, 2022.

Materials and methods: A descriptive and cross-sectional study at Instituto para el Desarrollo Infantil - ARIE, SJL branch. Lima Peru. All parents ($n = 79$) with children aged ≤ 8 years with ASD who were undergoing therapy in 2022 were included; therefore, sampling was not required. The PSI/SF (Parenting Stress Index, Short Form) was used to measure stress in parents. This instrument has been used in other research studies, validating it with a Cronbach's alpha coefficient of 0.93 to determine parental stress. The variables *sex of the parent*, *sex of the child*, *age*, *level of education* and *type of family* were analyzed with SPSS V.27 using descriptive statistics and chi-square test.

Results: A total of 79 parents were surveyed: average age 35.20, SD 5.217, predominantly females (68.35 %). Of the parents, 73.41 % had higher education. Parental stress perceived by mothers (83.33 %) was slightly higher than that of fathers (60 %) ($p < 0.05$). There is an association between the level of parental stress and the sex of the child, with males (82.1 %) causing more stress compared to females (60.9 %). Single-parent families have shown a higher level of stress, with 95.46 %, as opposed to two-parent families, with 64.42 % ($p < 0.05$).

Conclusions: Most parents with children with ASD experience clinically significant stress, with scores greater than 90, with mothers having a higher degree of stress. There is a significant association between parental stress and the sex of the child and the type of family ($p < 0.05$).

Keywords: Sex; Autism Spectrum Disorder; Family (Source: MeSH NLM).

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

^a Médico cirujano; ^b médico especialista en pediatría, magister en Gerencia de Servicios de Salud, docente de la USMP.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Tener un hijo que presenta algún tipo de discapacidad, sea física o psíquica grave, constituye un elemento potencial que colapsa la dinámica familiar ^(1,2).

Aproximadamente uno de cada cien niños son diagnosticados con trastorno del espectro autista (TEA) en todo el mundo ⁽³⁾. Desde su nacimiento, los niños con TEA son aparentemente saludables y, con el pasar de los años, empiezan a presentar ciertos comportamientos, los cuales preocupan e inquietan especialmente a los padres, teniendo sensaciones que van desde culpa, reproches, estrés, hasta llegar a discutir sobre su origen ^(1,4-6). Esto se debe a que los hijos diagnosticados con TEA pueden provocar cambios importantes en los padres y en sus relaciones sociales, presentándose niveles de estrés crónico en los progenitores ^(1,7,8). Es importante destacar que el estrés es la reacción del cuerpo ante un desafío o demanda. Este puede ser positivo ante un peligro, ya que nos mantiene en alerta, pero con un mal manejo puede terminar en sentimientos como ansiedad, angustia o depresión ⁽¹⁾.

El TEA es un trastorno del neurodesarrollo de base biológica que se caracteriza por déficits en las áreas de comunicación e interacción social ^(5,9,10). También se presentan patrones de comportamiento repetitivo y actividades restringidas ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Desde hace más de 20 años, las investigaciones sobre el autismo no solo han buscado centrarse en estudiar las características del TEA, sino que también se ha analizado el estrés que representa tener un hijo con esta condición ^(4,14).

En el año 2011, Bueno Hernández realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el que describió datos obtenidos de 30 padres que pertenecían a la Asociación de Padres y Amigos de Personas con Autismo del Perú (Aspau-Perú). Encontró que más del 50 % de los padres tuvieron una reacción negativa ante el diagnóstico en sus hijos. Además, se observó que el 63,3 % de los padres de familia, en su mayoría madres, renunciaron a su centro laboral para dedicarse al cuidado de sus hijos. Asimismo, el 70 % de los padres afrontaron mutuamente la situación y un 26,7 % terminaron en separación conyugal, siendo el estrés la manifestación más frecuente en este grupo ⁽¹⁵⁾.

En el año 2012, en Lima-Perú, Pineda Gonzales llevó a cabo un estudio descriptivo correlacional entre el estrés parental y el estilo de afrontamiento en padres de niños con TEA. La muestra incluyó a 58 padres de familia (13 varones y 45 mujeres) cuyos hijos tenían diagnóstico de TEA. Los resultados mostraron que el 89,7 % presentaba un estrés significativo. Además, se observó que el 92,3 % de los padres presentó estrés significativo en comparación con el 88,9 % de las madres ⁽¹⁶⁾.

En el año 2014, la autora Ximena Mendoza Álvarez llevó a cabo un estudio de asociación entre el estrés y el optimismo de padres de hijos con TEA. El estudio se realizó en un centro de educación especializado en autismo en la ciudad de Lima, Perú. Los resultados mostraron una significación clínica alta tanto en la escala total de estrés parental (87,88 %) como en sus componentes (malestar parental, 75,76 %; interacción disfuncional padre-hijo, 93,94 %; y estrés derivado del cuidado del niño, 69,7 %) ⁽¹⁷⁾.

En el año 2017, Arphi et al. llevaron a cabo un estudio descriptivo correlacional en padres de hijos con diagnóstico de autismo pertenecientes a la Aspau-Perú. La muestra incluyó a 80 padres. Los resultados revelaron que el 72 % presentó un grado de estrés moderado, mientras que el 12 %, un grado de estrés severo ⁽¹⁸⁾.

En Jordania, Khamis Alnazly y Amjed Abojedi, en el año 2019, con un diseño transversal de 123 padres jordanos que cuidaban a niños diagnosticados con TEA, encontraron niveles moderados de estrés, cambios de vida negativos y depresión y ansiedad límite. La carga percibida de las tareas de cuidado se correlacionó negativamente con la depresión y la ansiedad, y los niveles de ansiedad se correlacionaron positivamente con la depresión ($p < 0,001$) ⁽¹⁹⁾.

El año 2020, Enríquez Carranza y Rodríguez Ticona, con un diseño descriptivo correlacional entre estrategias de afrontamiento y estrés parental, y usando una muestra de 35 padres de familia elegidos por conveniencia en Arequipa-Perú, encontraron que el 97,10 % presentaba un estrés significativo. De las tres dimensiones que analiza su instrumento, el mayor estrés se encontró en “niño difícil”, la cual se enfoca en la conducta del niño y sus particularidades ⁽²⁰⁾.

Los estudios del impacto del autismo en la familia han comprobado que el deterioro en las funciones social y conductual tiene un efecto significativo en la dinámica familiar: alteraciones en el sueño, hiperactividad, hipersensibilidad, problemas de conducta y trastornos alimentarios son factores estudiados como potenciales fuentes de estrés en los familiares de personas con autismo ^(4,14).

El Perú sigue atrasado en temas sobre el espectro autista comparado con España, país que maneja muchos programas; por ejemplo, el programa MEJORA, que promueve el bienestar tanto del menor con TEA como el de su familia ^(21,22). El bienestar de los progenitores es importante, ya que la intervención de los padres en sus hijos mejora aspectos como la comunicación y los síntomas del propio TEA ⁽²³⁾.

Este estudio se propone examinar el impacto del estrés parental en familias con niños autistas, considerando sus consecuencias tanto a nivel económico como emocional.

Uno de los aspectos destacados es el elevado costo de las terapias necesarias para el desarrollo y bienestar del niño con autismo. Estas terapias representan una carga financiera significativa para los padres, lo que puede generar tensiones adicionales en la familia. Además, la escolaridad de los niños con autismo puede ser un desafío, ya que su aceptación en los colegios no siempre es garantizada y, en caso de ser aceptados, la calidad de la enseñanza puede no estar adecuadamente adaptada a sus necesidades específicas.

Esta situación conlleva a que los padres se vean obligados a buscar terapias adicionales para ayudar a sus hijos a lidiar con las dificultades sociales y emocionales asociadas al autismo. Sin embargo, el cuidado y apoyo continuo del niño autista puede resultar abrumador para los padres, quienes también experimentan altos niveles de estrés. Esto puede generar un ciclo de estrés tanto para el padre como para el niño, ya que el primero, debido a su propio estrés, puede tener dificultades para brindar el apoyo emocional necesario o puede manifestar irritabilidad, lo que a su vez puede afectar negativamente el progreso del niño en las terapias y en su desarrollo general. Por lo tanto, es esencial comprender y abordar el impacto del estrés parental que presentan los padres de hijos con diagnóstico de TEA en el Instituto para el Desarrollo Infantil-ARIE de San Juan de Lurigancho (S JL) en el año 2022.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en el Instituto para el Desarrollo Infantil-ARIE-S JL, en Lima, Perú. ARIE es una institución privada que brinda atención especializada a pacientes que requieran un tratamiento especializado en neurodesarrollo y rehabilitación.

Esta investigación se realizó en los padres cuyos hijos diagnosticados de TEA, menores de ocho años, estaban cursando terapias durante el año 2022 en el servicio de Terapia Ocupacional. No se realizó el muestreo, pues se tomó a todos los padres ($n = 79$) al ser una población pequeña y accesible.

Variables y mediciones

La encuesta recolectó variables sociodemográficas como edad, sexo, grado de instrucción, ocupación actual, sexo del menor diagnosticado con TEA, comorbilidades del padre/madre y el nivel de estrés paterno. Esta última variable fue evaluada en el cuestionario de estrés parental (PSI-SF, del inglés: *Parenting Stress Index, Short Form*)^(24,25). Con este cuestionario se determinó el grado de estrés que ha experimentado el rol de padre o madre.

El PSI-SF se ha utilizado en investigaciones, certificando su confiabilidad y validez⁽²⁶⁾. Los investigadores Copeland y

Lee Harbaugh (2005), en Estados Unidos, aplicaron el PSI-SF a 74 madres primerizas con edades entre los dieciocho y cuarenta y un años. En el análisis de datos se encontró una buena consistencia interna para la escala total (0,92); además, en el dominio del padre obtuvo alfa de Cronbach de 0,87; en interacción disfuncional, 0,86; y en estrés derivado del cuidado del niño, 0,85⁽²⁷⁾. En el Perú, Pineda Gonzales registró una consistencia interna, basada en el coeficiente alfa de Cronbach de 0,93, para la escala estrés parental. Respecto a los dominios malestar parental, los valores fueron 0,84; para interacción disfuncional, 0,82; y para estrés derivado del cuidado del niño, 0,87⁽¹⁶⁾. Por otro lado, el PSI muestra una buena consistencia interna ($\alpha = 90$), así como una adecuada fiabilidad test-retest ($r = 84$)^(28,29).

El PSI-SF se basa en un cuestionario de 36 ítems, con una escala Likert de 5 puntos, arrojándonos un puntaje final que nos brinda el grado de estrés percibido por los padres. Este cuestionario se divide en tres subescalas. La primera es llamada "malestar paterno" (preguntas 1-12), y se evalúa el estrés que percibe el padre en su rol como cuidador, abordando su sentido de competencia, las limitaciones que genera el cuidado de su menor en los aspectos de su vida; además de las dificultades que presenta con su pareja y la falta de apoyo social. La segunda es "interacción disfuncional padres-hijo" (preguntas 13-24), donde se evalúan las expectativas que tienen los padres acerca de los logros de sus menores. La tercera y última se denomina "niño difícil" (preguntas 25-36), donde se evalúa la percepción que tienen los padres en el manejo de las conductas de sus hijos⁽²⁴⁾.

El PSI-SF tiene un rango de puntuación que va de 36 a 180 para el puntaje total. Un puntaje superior a 90 indica un nivel de estrés clínicamente significativo⁽³⁰⁾.

La encuesta fue realizada de manera virtual y presencial. El llenado virtual se facilitó por medio de la institución ARIE, la cual envió la encuesta a cada padre de familia seleccionado vía correo electrónico. Por otro lado, se repartieron encuestas físicas a los padres que iban de manera presencial a la institución llevando a sus menores hijos, quienes recibían terapia ocupacional programada en el año 2022.

Se llegaron a obtener 20 encuestas llenadas por medio de un formulario virtual y 59 encuestas llenadas de manera física. Todas las encuestas contaron con un consentimiento informado en el que se explicó el estudio y se detalló que era de carácter anónimo para la protección de información personal.

Análisis estadístico

Con la información obtenida, tanto del formulario como de las encuestas en físico, se elaboró la base de datos en el programa de Excel 2019, para luego realizar el análisis

con el programa SPSS, versión 27. Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas, en medias y desviación estándar. El puntaje del estrés parental fue la suma de las tres subescalas que tiene la encuesta, y un puntaje por encima de 90 indicaría un estrés clínicamente significativo ⁽³⁰⁾. El análisis bivariado se realizó entre el estrés parental y el sexo, grado de instrucción y tipo de familia, considerando significancia un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Para llevar a cabo este estudio, se obtuvo la aprobación de los comités de ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres y del área de investigación del Instituto para el Desarrollo Infantil-ARIE antes de su ejecución. La información personal de los pacientes se mantuvo en estricta confidencialidad y anonimato durante todo el estudio. Se implementó un consentimiento informado, en el cual se les explicó a los padres el tema de investigación y sus objetivos, resaltando que su participación era voluntaria y no implicaba ningún riesgo. Además, el beneficio de este estudio radica en proporcionar información relevante que

pueda servir como base para brindar orientación y apoyo a los padres en el manejo de las dificultades relacionadas con el trastorno, fomentando así un ambiente de charla y comprensión entre ellos.

RESULTADOS

Fueron 79 padres de familia los que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad promedio de los padres encuestados fue de 35,20 y el rango de edad fue 26 a 46 años. El grupo más frecuente fue el de padres en etapa adulta, con un 86,07 % (n = 68), seguido por los padres en etapa joven, con 13,93 % (n = 11). El 31,64 % (n = 25) fueron de sexo masculino y el 68,36 % (n = 54), del sexo femenino. De los 79 padres, predominaron los solteros, con un 50,63 % (n = 40); por otro lado, los casados fueron 45,56 % (n = 36). El grado de instrucción superior fue de mayor predominio, con un 73,42 % (n = 58), seguido de los que tenían secundaria completa, con un 26,58 % (n = 21). Por último, la mayoría de los padres (44,32 %) vivía en una vivienda familiar (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los padres con hijos diagnosticados de TEA, ARIE, sede SJL, 2022

Características N = 79	n	%	Desv. estándar	Media
Sexo de los padres				
Masculino	25	31,64		
Femenino	54	68,36		
Edad				
Juventud (18-29)	11	13,93	5,21	35,20
Adulthood (30-59)	68	86,07		
Estado civil				
Soltero	40	50,63		
Casado	36	45,56		
Divorciado	2	2,53		
Viudo	1	1,28		
Grados de instrucción				
Secundaria completa	21	26,58		
Superior	58	73,42		
Ocupación				
Abogacía	1	1,26		
Administración	7	8,90		
Ama de casa	28	35,44		
Estudiante	2	2,53		
Geóloga	1	1,26		
Independiente	24	30,38		
Ingeniería	2	2,53		
Maestro de obra	1	1,26		

Características N = 79	n	%	Desv. estándar	Media
No específica	6	7,59		
Politóloga	1	1,26		
Profesional de la salud	6	7,59		
Condición de vivienda				
Propia	22	27,84		
Alquilada	22	27,84		
Familiar	35	44,32		

Respecto al estrés parental, se observa que 60 progenitores (entre padres y madres) presentan un estrés clínicamente significativo porque su puntaje en la encuesta fue mayor a 90 (Tabla 2).

Tabla 2. Grados de estrés parental en padres con hijos diagnosticados con TEA, ARIE, sede SJL, 2022

Estrés parental N = 79	n	%
Rango normal	19	24,05
Clínicamente significativa	60	75,95

Respecto al estrés parental, el análisis con chi cuadrado halló asociación significativa ($p < 0,05$) entre el sexo del padre y estrés parental clínicamente significativa, siendo las madres las que presentan un mayor grado de estrés, con un 83,33 % ($n = 45$), comparado con el de los padres, con un 60 % ($n = 15$). También se encontró asociación significativa ($p < 0,05$) entre el estrés de los padres y el sexo de sus hijos, siendo los varones los que producirían mayor estrés parental, con un 82,14 % ($n = 46$), comparado con las mujeres, con 60,87 % ($n = 14$). Analizando el grado de instrucción de los padres, observamos que aquellos que tienen

secundaria completa presentan ligeramente (76,20 %) mayor estrés que los que tienen nivel superior (75,87 %), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Se observa que el 51,85 % ($n = 28$) de las madres, pese a tener un grado de instrucción superior, no están ejerciendo su profesión, posiblemente por los requerimientos para el cuidado de su hijo. Se observa que el 95,46 % ($n = 21$) de la familia monoparental presenta mayor nivel de estrés comparado con el 68,42 % ($n = 39$) de la familia biparental, siendo este resultado significativo ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Estrés parental según variables sociodemográficas de padres con hijos diagnosticados con TEA en ARIE, sede SJL, 2022

Variables N = 79	Estrés parental leve n = 19		Estrés parental clínicamente significativo n = 60				χ^2 (p)
	n	%	n	%	n	%	
Sexo del padre							0,024
Masculino	10	40,00	15	60,00	25	100,00	
Femenino	9	16,66	45	83,33	54	100,00	
Sexo del menor							0,044
Masculino	10	17,86	46	82,14	56	100,00	
Femenino	9	39,13	14	60,87	23	100,00	
Grado de instrucción							0,976
Secundaria	5	23,80	16	76,20	21	100,00	
Superior	14	24,13	44	75,87	58	100,00	
Convivencia							0,012
Biparental	18	31,58	39	64,42	57	100,00	
Monoparental	1	4,54	21	95,46	22	100,00	

DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró que la mayoría de los progenitores (75,95 %, n = 60) presenta un estrés clínicamente significativo. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Pineda Gonzales en una población similar en otras sedes de ARIE, donde se encontró que la mayoría de los progenitores (89,65 %) presentaba un estrés clínicamente significativo ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, difiere en cuanto a la distribución de estrés entre los padres y las madres. Mientras que el estudio de Pineda Gonzales encontró un mayor estrés clínicamente significativo en el grupo de los padres (92,3 %), en nuestro estudio fueron la mayoría de las madres quienes presentaron un mayor estrés (83,33 %). Estas diferencias podrían deberse al tamaño de muestra y al lugar del estudio ⁽¹⁶⁾.

En el estudio de Bueno Hernández y colaboradores, se encontró que el 66,7 % de los progenitores pertenecientes a Aspau-Perú presentaban estrés, lo cual se asemeja a nuestro estudio, donde encontramos que el 75,95 % presenta estrés ⁽¹⁵⁾. Por otro lado, Pozo Cabanillas y colaboradores encontraron que el 87 % de las madres superaba el nivel de PSI-SF > 90, considerado clínicamente significativo, lo cual es muy cercano a nuestros hallazgos, donde el 83,33 % de las madres presentaba estrés clínicamente significativo ⁽³⁰⁾.

Una posible explicación de por qué las madres presentan un mayor estrés en comparación con los padres podría ser que, a pesar de tener un mayor nivel de instrucción, el 51,85 % (n = 28) de las madres no están ejerciendo su profesión debido a las responsabilidades y cuidados requeridos por sus hijos e hijas con TEA. Bueno Hernández y colaboradores encontraron que el 73,7 % de las madres tuvieron que renunciar al trabajo para dedicarse al cuidado de sus hijos con autismo, ya que las demandas de cuidado son mayores ⁽¹⁵⁾.

En otro estudio, realizado por Ferreira y Najjar, sobre la monoparentalidad en la crianza de menores con autismo, se estudió a cuatro madres en familias monoparentales que enfrentaban dificultades debido a la falta de un compañero de vida y apoyo emocional. Estos hallazgos se reflejan en nuestra investigación, donde se encontró una asociación significativa ($p < 0,05$) entre la crianza monoparental y el estrés clínicamente significativo en los padres. En el 95,6 % de las familias donde el menor convive con uno de los dos progenitores, se observó un estrés clínicamente significativo ⁽³¹⁾.

En resumen, los resultados de esta investigación han revelado que los padres de niños con TEA que acuden a la institución para el Desarrollo Infantil-ARIE, sede SJL, experimentan niveles elevados de estrés. Estos hallazgos se respaldan con los estudios previamente mencionados. La razón de este estrés radica en la atención especial que

requieren los niños diagnosticados con TEA, y los efectos de esta responsabilidad conllevan diferentes niveles de estrés. Es importante destacar que, si los progenitores no saben cómo manejar adecuadamente este estrés, puede tener consecuencias perjudiciales tanto para su propia salud como para el desarrollo de sus hijos.

Por lo tanto, se recomienda a las instituciones dedicadas al diagnóstico y tratamiento terapéutico de pacientes con TEA que desarrollen estrategias destinadas a mitigar el estrés en los padres de hijos con esta condición. Estas estrategias deben incluir enfoques de afrontamiento que ayuden a los padres a enfrentar los desafíos y problemas que surgen en el cuidado de sus hijos. De esta manera, se podrá preservar el bienestar emocional de los progenitores y brindar respuestas adecuadas a sus necesidades particulares.

Contribuciones de los autores: KWPA 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 frente a los contenidos del artículo.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Martín MA, Cruz M. Acercamiento a la realidad de las familias de personas con autismo. *Psychosocial Intervention* [Internet]. 2008;17(2):215-30.
2. Perea-Baena JM, Sánchez-Gil LM, Calzado Luengo MJ, Villanueva Calvero E. Apoyo social y Carga de la persona cuidadora en una Unidad de Salud Mental Infantil. *Index Enferm* [Internet]. 2009;18(3):166-70.
3. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res* [Internet]. 2022;15(5):778-90.
4. Rivière A. Desarrollo normal y Autismo (1/2) [Internet]. Madrid: Universidad autónoma de Madrid; 1997. Disponible en: https://www.autismoandalucia.org/wp-content/uploads/2018/02/Riviere_-_Desarrollo_normal_y_Autismo.pdf
5. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9701):1627-38.
6. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in Infancy and Early Childhood. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2005;56(1):315-36.
7. Balbuena Rivera F. Breve revisión histórica del autismo. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* [Internet]. 2007;27(2):61-81.
8. Gray DE. Coping with autism: stresses and strategies. *Sociol of Health & Illness* [Internet]. 1994;16(3):275-300.
9. García Carrasco J. Happé, F. Introducción al autismo [Internet]. Madrid: Ediciones Universidad de Salamanca Revista Electrónica; 1998. Disponible en: <https://gredos>.

- usal.es/bitstream/handle/10366/56422/TE1999_V1_HappeF..pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Charman T. Autism spectrum disorders. *Psychiatry* [Internet]. 2005;4(8):81-4.
 11. Ruggieri V. El autismo a lo largo de la vida. *Medicina* (Buenos Aires) [Internet]. 2022;82(3):2-6.
 12. Arberas C, Ruggieri V. Autismo: Aspectos genéticos y biológicos. *Medicina* (Buenos Aires) [Internet]. 2019;79(1):16-21.
 13. Quijada CG. Espectro autista. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2008;79(1):86-91.
 14. Albarracín AP, Rey Hernández LA, Jaimes Caicedo MM. Estrategias de afrontamiento y características sociodemográficas en padres de hijos con trastornos del espectro autista. *Rev Virtual Univ Catol Norte* [Internet]. 2014;(42):111-26.
 15. Bueno-Hernández A, Cárdenas-Gutiérrez M, Pastor-Zamalloa M, Silva-Mathews Z. Experiencias de los padres ante el cuidado de su hijo autista. *Rev Enferm Herediana* [Internet]. 2012;5(1):26-35.
 16. Pineda Gonzales D. Estrés parental y estilos de afrontamiento en padres de niños con trastornos del espectro autista [Tesis de pregrado]. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú; 2012. Recuperado a partir de: <https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12404/1659>
 17. Mendoza Álvarez X. Estrés parental y optimismo en padres de niños con trastorno del espectro autista [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Católica del Perú; 2014. Recuperado a partir de: <https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12404/5732>
 18. Arphi Limo YE, Sanchez Linares CV, Vásquez Pachas KY. Relación entre el uso de estrategias de afrontamiento y nivel de estrés en padres con hijos autistas [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. Recuperado a partir de: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/886>
 19. Alnazly EK, Abojedi A. Psychological distress and perceived burden in caregivers of persons with autism spectrum disorder. *Perspect Psychiatr Care* [Internet]. 2019;55(3):501-8.
 20. Enriquez Carranza GM, Rodríguez Ticona J. Estrategias de afrontamiento y estrés parental en padres de niños con trastorno del espectro autista con edades entre 3 a 11 años en centros de educación básica especial de la ciudad de Arequipa [Tesis de pregrado]. Arequipa: Universidad Católica San Pablo; 2020. Recuperado a partir de: <https://repositorio.ucsp.edu.pe/handle/20.500.12590/16501>
 21. Fortea Sevilla MSF, Castro Sánchez JJ, Escandell Bermúdez MO. Programa de apoyo para reducir la ansiedad en abuelos de niños con trastorno del espectro autista. *REDIS* [Internet]. 2019;7(2):123-37.
 22. Autismo Madrid. Programa Mejora [Internet]. España: Autismo Madrid. Disponible en: <https://autismomadrid.es/que-hacemos/programa-mejora/>
 23. Althoff CE, Dammann CP, Hope SJ, Ausderau KK. Parent-Mediated Interventions for Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Am J Occup Ther* [Internet]. 2019;73(3):7303205010p1-13.
 24. Rivas GR, Arruabarrena I, De Paúl J. Parenting Stress Index-Short Form: psychometric properties of the Spanish version in mothers of children aged 0 to 8 years. *Psychosocial Intervention* [Internet]. 2021;30(1):27-34.
 25. Loyd BH, Abidin RR. Revision of the Parenting Stress Index. *J Pediatr Psychol* [Internet]. 1985;10(2):169-77.
 26. Díaz-Herrero A, Brito de la Nuez AG, López Pina JA, Pérez-López J, Martínez-Fuentes MT. Estructura factorial y consistencia interna de la versión española del Parenting Stress Index-Short Form. *Psicothema* [Internet]. 2010;22(4):1033-8.
 27. Copeland D, Harbaugh BL. Differences in parenting stress between married and single first time mothers at six to eight weeks after birth. *Issues Compr Pediatr Nurs* [Internet]. 2005;28(3):139-52.
 28. Hurtado Mendoza LN. Resiliencia y estrés en padres de niños con habilidades diferentes en Instituciones - CEBES, Huánuco - 2018 [Tesis de pregrado]. Huánuco: Universidad Nacional Hermilio Valdizán; 2020. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/20.500.13080/6185>
 29. Jenaro Río C, Gutiérrez-Bermejo B. Análisis de la Escala de Estrés Parental-Forma Abreviada en Padres de Hijos con Discapacidad Intelectual mediante el Modelo de Rasch. *RIDEP* [Internet]. 2015;1(39):68-76.
 30. Pozo Cabanillas P, Sarriá Sánchez E, Méndez Zaballos L. Estrés en madres de personas con trastornos del espectro autista. *Psicothema* [Internet]. 2006;18(3):342-7.
 31. Ferreira M, Najar Smeha L. La experiencia de ser madre de un hijo con autismo en el contexto de la familia monoparental. *Psicol Rev* [Internet]. 2018;24(2):462-81.

Correspondencia:

Kenny Wilmer Periche Álvarez

Dirección: Urb. San Hilarión Alto Mz "P" Lt "13". San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.

Teléfono: +51 943967571

Correo electrónico: kenny_periche@usmp.pe

Recibido: 3 de marzo de 2023
Evaluado: 4 de mayo de 2023
Aprobado: 23 de mayo 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 iD

Kenny W. Periche A.  <https://orcid.org/0000-0002-7416-6738>

Lilian R. Pantoja S.  <https://orcid.org/0000-0003-2348-1057>

Asociación entre la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de médicos que atendieron en la pandemia del COVID-19 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 2020-2021

Juan M. Robles Cuadros* ^{1,2,a}; Maritza Dorila Placencia Medina ^{3,b}; Ricardo Carreño Escobedo ^{3,c}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el compromiso organizacional y la satisfacción laboral de médicos que atendieron pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, en el periodo 2020-2021.

Materiales y métodos: Estudio transversal y analítico donde participaron 194 médicos. Se evaluaron la satisfacción y el compromiso organizacional mediante los instrumentos “Satisfacción laboral de Minnesota” y “Compromiso organizacional de Meyer & Allen”. Con el puntaje obtenido y con la escala de Likert se categorizaron las variables en alto, medio y bajo.

Resultados: El 71 % tuvo satisfacción intrínseca y el 93 % presentó un compromiso organizacional afectivo y de continuidad en el hospital. Según sea el sentido de logro que obtiene el médico, tiene una probabilidad de 2,71 veces de satisfacción laboral y logra sentirse orgulloso de trabajar en la institución (IC: 1,05-7,03). Los médicos estuvieron satisfechos con el trato del jefe y deseaban permanecer en la institución (OR 3,26 [IC: 1,50-7,24]). También estuvieron de acuerdo con las políticas aplicadas y sentían lealtad a la institución (OR 3,25 [IC: 1,40-17,23]). Fueron autodidactas y su satisfacción laboral se asoció con el pensamiento de que le debían mucho a la institución (OR 2,55 [IC: 1,31-4,94]). El análisis multivariado mostró mayor satisfacción laboral en el sexo masculino (OR 2,40 [IC: 1,15-5,0]), ya que contaron con un equipo de protección individual completo (OR 9,68 [IC: 3,01-31,12]) y recibieron un incentivo económico oportuno (OR 4,52 [IC: 1,76-11,53]).

Conclusiones: El nivel de satisfacción laboral es directamente proporcional al nivel de compromiso organizacional según sean sus dimensiones; a mayor satisfacción laboral de los empleados, mayor es el compromiso con su institución. Asimismo, ser médico varón, recibir el equipo de protección personal completo y tener un incentivo económico oportuno fueron los factores con mayor fuerza de asociación con la satisfacción laboral.

Palabras clave: Satisfacción en el Trabajo; Compromiso Laboral; Asociación; COVID-19; Personal de Salud (Fuente: DeCS BIREME).

Association between job satisfaction and organizational commitment among physicians who treated patients during the COVID-19 pandemic at the Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 2020-2021

ABSTRACT

Objective: To determine the association between organizational commitment and job satisfaction among physicians who treated COVID-19 patients at the Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión from 2020 to 2021.

Materials and methods: A cross-sectional and analytical study which involved 194 physicians. Job satisfaction and organizational commitment were measured using the Minnesota Satisfaction Questionnaire and Meyer and Allen's Three Component Model of Commitment. Based on the scores and the Likert scale, the variables were categorized as high, medium or low.

Results: Seventy-one percent of physicians reported intrinsic job satisfaction and 93 % exhibited affective organizational commitment and continuity at the hospital. Physicians with a strong sense of achievement were 2.71 times more likely to

1 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

2 Clínica San Gabriel. Lima, Perú.

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

^a Médico con segunda especialización en cirugía general; ^b doctora en Farmacia y Bioquímica; ^c doctor en Medicina y médico epidemiólogo.

* Autor corresponsal.

experience job satisfaction and feel proud to work at the institution (CI: 1.05-7.03). Physicians satisfied with the treatment they received from their chief and wishing to remain at the institution were associated with an OR of 3.26 (CI: 1.50-7.24). Agreement with institutional policies and a sense of loyalty to the institution had an OR of 3.25 (CI 1.40-17.23). Self-taught physicians who felt that they owed a lot to the institution had an OR of 2.55 (CI: 1.31-4.94). Multivariate analysis showed higher job satisfaction among males (OR: 2.40 [CI: 1.15-5.00]), those receiving full personal protective equipment (OR: 9.68 [CI: 3.01-31.12]) and those who obtained timely economic incentives (OR: 4.52 [CI: 1.76-11.53]).

Conclusions: Job satisfaction is directly proportional to physicians' organizational commitment. The greater the job satisfaction among employees, the higher their commitment to their institution. Likewise, being male, receiving full personal protective equipment and obtaining timely economic incentives were strongly associated with higher job satisfaction.

Keywords: Job Satisfaction; Work Engagement; Association; COVID-19; Health Personnel (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En el periodo 2020-2021, se desarrolló la pandemia del COVID-19, que tuvo como protagonista al virus SARS-CoV-2; esta enfermedad ha provocado grandes cambios en la salud de las comunidades y también del personal de salud ⁽¹⁾.

A inicios del 2020, se registraron 17 016 007 casos confirmados a nivel mundial y 422 183 en el Perú, con tasas de letalidad de 3,90 % en el mundo y de 4,60 % en el Perú ⁽²⁾. En marzo del 2020, el Perú notificó el primer caso de COVID-19, y una semana después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la alerta de pandemia ⁽³⁾, que comprometió a todos los sectores del país, político, social, laboral y, sobre todo, el de salud. Los hospitales no tenían sistemas de contingencia en medicamentos, sistema logístico y personal de salud capacitado para la atención de estos pacientes. García et al. manifestaron dicha problemática en su artículo titulado "Contraste de un modelo del compromiso laboral en centros de salud pública ⁽⁴⁾". En el sector laboral, hubo cambios que afectaron las condiciones de trabajo, como despidos o suspensiones temporales de empleo para los médicos en los hospitales ⁽⁵⁾. Según el Instituto Peruano de Economía (IPE), en el 2020, se perdieron 1,1 millones de puestos de trabajo en Lima Metropolitana, además, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) señaló que el empleo sufrió una caída del 13,10 % en el periodo octubre-diciembre del 2020 ⁽⁶⁾. Asimismo, la Encuesta nacional de hogares (ENAH) señaló que, en el segundo trimestre del 2020, la mayor tasa de desempleo fue en población masculina, en rango de edad entre 25-44 años, de área urbana (49 %) y en actividades de servicios (56,60 %) ⁽⁷⁾. Sin embargo, muchos de los profesionales médicos trabajaron ininterrumpidamente, mostraron su vocación de servicio y compromiso organizacional, lo que puede verse reflejado en su nivel de satisfacción laboral.

La satisfacción laboral desarrollada por los trabajadores permite un mejor servicio al público, así como mayor competencia y eficiencia en su área de trabajo. Durham et al. ⁽⁸⁾ indicaron

que la satisfacción laboral es un conjunto de actitudes positivas del empleado hacia el trabajo y al ambiente laboral. Robbins et al. ⁽⁹⁾ mencionan que dichas actitudes se basan en las creencias y valores que el trabajador desarrolla en su lugar de trabajo, así como los factores centrales de la institución que favorecen la satisfacción laboral; por ejemplo, un buen clima organizacional, las remuneraciones y el reconocimiento por el trabajo desarrollado, así como un buen ambiente laboral con los colegas. Finalmente, Herzberg ⁽¹⁰⁾ plantea la teoría dual que distingue dos tipos de factores: extrínsecos e intrínsecos. Los factores extrínsecos, como un salario adecuado, las políticas de la compañía, los recursos, la supervisión, la interacción con los compañeros de trabajo, las oportunidades de promoción, la relación con los usuarios o clientes y la seguridad en el trabajo, evitan la insatisfacción si son óptimos. Los factores intrínsecos, que incluyen el reconocimiento del trabajador por su labor, el grado de responsabilidad, la promoción y los aspectos relativos al mismo trabajo, son los que generan o determinan la satisfacción.

El compromiso organizacional es el vínculo que une al trabajador con su institución laboral. Este compromiso es clave para determinar el nivel de desempeño del trabajador y, por ende, los resultados que este produzca; si es una institución de salud, está directamente relacionado con la mejora de la salud del paciente y con su satisfacción. Khalip ⁽¹¹⁾ estableció un modelo de tres componentes: el compromiso afectivo, que se refiere a los lazos que forma el empleado con la institución a través de experiencias laborales positivas; el compromiso normativo, que implica un sentido de obligación con la institución bajo normas de reciprocidad; y el compromiso de continuidad, que refleja el compromiso basado en los costos percibidos tanto económicos como sociales de dejar la institución.

Es usual que los estudios sobre compromiso organizacional y satisfacción laboral de profesionales de salud y médicos que

laboran en un hospital se analicen mediante correlaciones, pero que no presenten análisis de asociación, al menos según la literatura revisada para esta investigación. A continuación, se detallan algunos estudios de correlación.

Abd-Ellatif E et al. ⁽¹²⁾ desarrollaron un estudio cuantitativo transversal, cuyo objetivo era determinar la correlación entre el miedo a la atención de pacientes con COVID-19 y la satisfacción laboral de los médicos en el 2020 en un hospital de Egipto. Se utilizaron dos cuestionarios: el primero contenía siete ítems para evaluar el miedo al COVID-19 con una escala de medición tipo Likert 1 al 5; el segundo cuestionario sobre satisfacción laboral constaba de cinco ítems con una escala de medición tipo Likert 1 al 5. En sus resultados, se describió una correlación no significativa entre el miedo al COVID-19 y la satisfacción laboral ($p = 0,226$) y $-0,060$ de correlación de Spearman. Ellos concluyeron que la relación miedo-satisfacción de los médicos era inversamente proporcional ($p < 0,001$).

Dinić et al. ⁽¹³⁾ realizaron un estudio cuantitativo transversal, cuyo objetivo era conocer las opiniones de los médicos sobre la gestión de la fuerza laboral durante el COVID-19 y determinar su relación con su compromiso organizacional en hospitales públicos y privados en Serbia durante el 2020. Se empleó un cuestionario para entrevistar a 1553 médicos, el cual fue elaborado por los investigadores a partir de cuestionarios previos enfocados en la evaluación y gestión de riesgos en la atención de pacientes con COVID-19. Los resultados mostraron que la mayoría de los médicos eran varones y tenían una edad promedio de 44 años; los más comprometidos eran los médicos más jóvenes, sin especialidad y con pocos años de experiencia laboral ($p = 0,001$). Los médicos que permanecieron en su sede atendiendo a pacientes con COVID-19 tuvieron una probabilidad 2,61 veces mayor de insatisfacción en comparación con aquellos que no atendieron a pacientes con COVID-19. No obstante, aquellos reasignados a otra sede hospitalaria tuvieron una probabilidad de insatisfacción 1,38 veces mayor en comparación con los que permanecieron en su sede ($p = 0,001$). La carga laboral, el cumplimiento de labores, el reclutamiento de médicos que no estuvieron desde el inicio de la pandemia y el despido inopinado del personal médico que estuvo desde el inicio, la evaluación de desempeño laboral y el sistema de recompensas y bonificación son los factores con significancia estadística ($p = 0,001$), que se correlacionaron con el compromiso organizacional de los médicos. En ese sentido, esta investigación concluyó que hubo influencia positiva, pero en su mayoría negativa de la pandemia del COVID-19 sobre las condiciones laborales de los médicos, por tanto, afectó su satisfacción laboral extrínseca, su compromiso normativo y de continuidad con la institución.

Aminzadeh et al. ⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio cuantitativo, de corte transversal, a 200 médicos de 12 emergencias hospitalarias en Irán, durante el 2020, para conocer la

relación entre la calidad de vida laboral y su compromiso organizacional durante el brote del coronavirus. Se utilizaron dos cuestionarios: el cuestionario de Walton para medir calidad de vida laboral, el cual contiene 20 ítems con una escala de medición tipo Likert 1 al 5; y el cuestionario de Meyer & Allen sobre compromiso organizacional, que consta de 24 ítems con una escala de medición tipo Likert 1 al 5. En sus resultados, se encontró que la dimensión de compromiso normativo fue la de mayor importancia para los trabajadores, mientras que el compromiso afectivo fue el de menor importancia. Al relacionar esto con calidad de vida laboral, se encontró asociación significativa y una correlación positiva ($r = 0,45$; $p = 0,001$). Así, la mayor correlación positiva de Spearman se observó entre la dimensión de desarrollo de habilidades y aprendizaje continuo y el compromiso normativo organizacional ($r = 0,45$, $p < 0,05$); en cambio, la correlación más baja fue entre la dimensión beneficios salariales y materiales y el compromiso afectivo o emocional de los trabajadores ($r = 0,02$, $p < 0,05$). Los autores concluyeron que un mayor compromiso organizacional y una mejor calidad de vida laboral contribuyen a la mejora de los servicios que se brindan a los pacientes y, a su vez, mejora el rendimiento laboral. Asimismo, los autores recomiendan mayor *coaching* al personal médico y participación en la gestión hospitalaria para así lograr mejores resultados.

Yi et al. ⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio cuantitativo, de tipo transversal, para investigar el efecto del compromiso organizacional en la satisfacción laboral y en la prosperidad de los profesionales de la salud que atendieron el COVID-19 en 20 hospitales de campaña al norte de China durante el 2020. Se aplicaron tres cuestionarios a 650 trabajadores de salud: el cuestionario de satisfacción laboral de Minnesota, que consta de 20 preguntas, con tres dimensiones (intrínseca, extrínseca y global), con una escala de Likert de 1 al 5; el cuestionario de Meyer & Allen sobre compromiso organizacional, que incluye 18 preguntas, distribuidas en tres dimensiones con seis ítems cada una, y también utiliza una escala de Likert del 1 al 5; y el cuestionario de Porath et al. ⁽¹⁶⁾ sobre la medición de prosperidad en el trabajo, que consta de dos dimensiones (vitalidad y aprendizaje), con cinco ítems en cada dimensión, y utilizó una escala de Likert del 1 al 5. Se obtuvieron los siguientes resultados: el 82,90 % de los participantes eran mujeres, con una edad promedio de 36,6 +/- 8 años. Al aplicar la correlación de Pearson, se encontró que la prosperidad en el trabajo tenía una correlación positiva y significativa con el compromiso organizacional de los trabajadores ($r = 0,715$, $p < 0,001$) y con la satisfacción laboral ($r = 0,804$, $p < 0,001$). Asimismo, se evidenció una correlación positiva entre satisfacción laboral y compromiso organizacional ($r = 0,848$, $p < 0,001$). Para investigar en profundidad la correlación de estas variables, se desarrolló un modelo estructural subdividido por sus componentes: la prosperidad en el trabajo (variable independiente), compromiso organizacional (variable mediadora) y satisfacción laboral (variable dependiente).

Cuando se aplicó este modelo estructural, se evidenció que solo el 42 % de los trabajadores de salud había alcanzado la satisfacción laboral, así como el compromiso con su institución y había logrado una prosperidad en el trabajo durante la pandemia (IC: 0,276-0,561 [$p < 0,001$]). Se concluyó que los encargados de formular políticas de salud dentro de la institución (la gerencia) deben prestar atención especial a las necesidades del personal de salud y proporcionar suficientes recursos. De este modo, se mejorará la prosperidad en el trabajo, se reforzará el compromiso con la institución y, en consecuencia, se alcanzará una mayor satisfacción laboral.

Bektas et al. ⁽¹⁷⁾ elaboraron una investigación cuantitativa y de tipo transversal, con el objetivo de conocer la asociación entre satisfacción laboral y compromiso organizacional de 236 trabajadores de salud pertenecientes a la generación más joven (nacidos entre 1980-2000) de un hospital en Turquía durante el 2021. Se aplicaron dos cuestionarios: el de satisfacción laboral de Minnesota, que consta de 20 ítems distribuidos en tres dimensiones (extrínseca, intrínseca y global), con una escala de Likert de 1 al 5; y el cuestionario de Meyer & Allen de compromiso organizacional, con 18 ítems distribuidos en tres dimensiones (afectivo, normativo y de continuidad), que utiliza una escala de Likert del 1 al 5. Los resultados obtenidos mostraron que el 48,50 % de los trabajadores tenían un tiempo laboral de 1-5 años. Al realizar la correlación de Pearson, se evidenció que las dimensiones de la satisfacción laboral (extrínseca e intrínseca) y las dimensiones del compromiso organizacional presentaban una leve correlación positiva, que resultó ser estadísticamente significativa ($r > 0,4$ y $p < 0,005$). Asimismo, al realizar la regresión logística con ambas variables se evidenció una fuerte correlación que resultó ser estadísticamente significativa ($r > 0,7$ y $p < 0,005$). La conclusión de la investigación fue que existe asociación significativa y positiva entre ambas variables de estudio en la generación Y de profesionales de salud. Ellos recomiendan fomentar el intercambio intergeneracional de experiencias y habilidades, así como una retroalimentación constante para así lograr un alto desempeño hospitalario.

En resumen, un trabajador de salud puede estar insatisfecho con un puesto determinado y, a la vez, estar satisfecho con la organización como un todo, por considerar las condiciones del cargo como una situación temporal, de tal manera que se crea una brecha entre la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de los trabajadores. Por ello, esta investigación tiene como objetivo determinar la asociación entre la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de médicos que atendieron pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2020-2021. Asimismo, es importante destacar que no se han encontrado estudios que analicen la asociación entre estas variables en personal médico en el Perú. Dado que los trabajadores de salud fueron los más

expuestos durante la pandemia, este estudio ofrece una base para investigaciones futuras sobre la relación causa-efecto entre la satisfacción y el compromiso organizacional de los trabajadores. Además, estos estudios podrían contribuir a mejorar la calidad de atención a los pacientes en los hospitales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de tipo cuantitativo, analítico, retrospectivo y transversal. La población estudiada estuvo conformada por 194 médicos que atendieron a pacientes con COVID-19 durante el periodo anual de marzo de 2020 a 2021 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, en el Callao, Perú.

Variables y mediciones

La unidad de análisis consideró a los médicos que atendieron a pacientes con COVID-19. La variable dependiente fue la satisfacción laboral, mientras que las variables independientes incluyeron el compromiso organizacional, el sexo, la edad, el incentivo económico, la recepción del equipo de protección personal y otras covariables. En primer lugar, se diseñó una ficha de recolección de datos para recopilar las variables sociodemográficas. Posteriormente, se aplicaron dos cuestionarios, el de Meyer & Allen y el de Minnesota, a los 194 participantes, quienes proporcionaron su consentimiento informado para participar en el estudio. Se incluyeron a los médicos con más de un año de experiencia, que mantenían un vínculo laboral activo con la institución y atendían presencialmente a pacientes adultos con COVID-19; se excluyeron a aquellos médicos que solo respondían interconsultas, que atendían a niños y que realizaban teleconsultas.

El instrumento utilizado en esta investigación consta de tres partes: la primera es una encuesta de 11 preguntas sobre datos sociodemográficos; la segunda es el cuestionario de Minnesota (versión corta) ⁽¹⁸⁾ sobre satisfacción laboral, que consiste en 20 ítems y utiliza una escala de Likert de 1 al 5. La suma de todos los puntajes proporciona una medida de la satisfacción global, donde un puntaje de 61 a 80 se considera satisfecho y un puntaje de 81 a 100 se considera muy satisfecho. La dimensión de satisfacción laboral extrínseca comprende las preguntas 5, 6, 12-14, 17-19; y la dimensión de satisfacción laboral intrínseca, las preguntas 1-4, 7-10, 11, 15, 16, 20. El tercer cuestionario es el de Meyer-Allen ⁽¹⁹⁾ (versión modificada de compromiso organizacional), que consiste en 21 ítems con una escala de Likert de 1 al 6, donde el puntaje más bajo fue 1 (definitivamente en desacuerdo) y el puntaje más alto fue 6 (definitivamente de acuerdo).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico STATA,

Asociación entre la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de médicos que atendieron en la pandemia del COVID-19 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 2020-2021

versión 17. Se realizó el análisis descriptivo de frecuencias relativas y absolutas de satisfacción laboral y compromiso organizacional. Luego, se aplicaron estadísticos de tendencia central, gráficos de dispersión, test exacto de Fisher para variables cualitativas y test de ANOVA para variables cuantitativas. Asimismo, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correlación entre ambas variables principales del estudio. Finalmente, se utilizó la oportunidad relativa (OR) para determinar la asociación entre satisfacción laboral y compromiso organizacional, así como entre las variables sociodemográficas y satisfacción laboral.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por dos comités de ética: el Comité Institucional de Ética e Investigación del Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), con constancia de aprobación (CIEI-2022-9), y el Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (CEI-HNDAC). Asimismo, se menciona que se aplicaron las normas éticas establecidas por la Declaración de Helsinki durante el proceso de investigación.

RESULTADOS

Los resultados de este estudio presentan la relación entre la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de los

médicos que laboraron durante la pandemia en un hospital público. Los resultados principales engloban los siguientes temas: factores sociodemográficos de los profesionales médicos, prevalencia de satisfacción laboral y compromiso organizacional según sus dimensiones, variables que asocian a la satisfacción laboral con el compromiso organizacional, según sus dimensiones.

Un total de 194 médicos respondieron los cuestionarios de la presente investigación. El rango de edad promedio de los médicos participantes era de 29 a 46 años, y la mayoría eran hombres (61 %). Además, el 62 % de los participantes eran médicos con alguna especialidad que llevaban más de un año trabajando en la institución.

Se evidenció que existían cuatro tipos de contratos laborales, de los cuales los más representativos eran los de atención de pacientes con COVID-19, el 53 % con contrato 2-76 (nombrados), seguidos por 27 % CAS-COVID, respectivamente. La media de horas de trabajo/semanales atendiendo COVID-19 en la institución fue de 33 ± 17,2 (mínimo 16 horas y máximo 50 horas semanales) y de 10,2 ± 16,8 horas de trabajo/semana en otras instituciones. Del total de médicos que participaron, el 30% mencionó no haber recibido o haber recibido de manera incompleta el equipo de protección personal. Asimismo, el 85 % de los médicos que participaron de este estudio respondieron que sí recibieron la bonificación COVID otorgada por el Estado entre julio de 2020 y marzo de 2021 (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los médicos encuestados de acuerdo con su satisfacción laboral en la atención de pacientes COVID-19

Característica	N (%)
Total	194 (100 %)
Edad (media ± DE)	37,5 ± 8,69
Sexo	
Masculino	119 (61,30 %)
Femenino	75 (38,70 %)
Estado civil	
Soltero	105 (54,10 %)
Casado	67 (34,50 %)
Viudo	0 (0 %)
Divorciado	4 (2,10 %)
Conviviente	18 (9,30 %)
Especialidad	
Clínica	89 (45,90 %)
Quirúrgica	105 (54,10 %)
Cargo desempeñado durante la pandemia	
Médico residente	74 (38,10 %)
Médico especialista	120 (61,90 %)

Característica	N (%)
Condición laboral	
CAS COVID	52 (26,80 %)
CAS	18 (9,30 %)
Contrato 276	103 (53,10 %)
Plazo fijo	21 (10,90 %)
Años de servicio (media ± DE)	7,5 ± 7,1
Horas institucionales atendiendo COVID-19	33,2 ± 17,2
Horas fuera de la institución atendiendo COVID-19	10,2 ± 16,8
Recibió EPP	
Sí	134 (69,10 %)
No	60 (30,90 %)
Recibió incentivo monetario por COVID-19	
Sí	164 (84,50 %)
No	30 (15,50 %)

En el análisis descriptivo del compromiso organizacional, se evidenció que el 91 % de los médicos estaban comprometidos con la institución durante la pandemia. Con respecto a sus

dimensiones, el 93% de los médicos mostraron compromiso en las dimensiones afectiva y de continuidad, mientras que el compromiso normativo fue del 88 % (Figura 1).

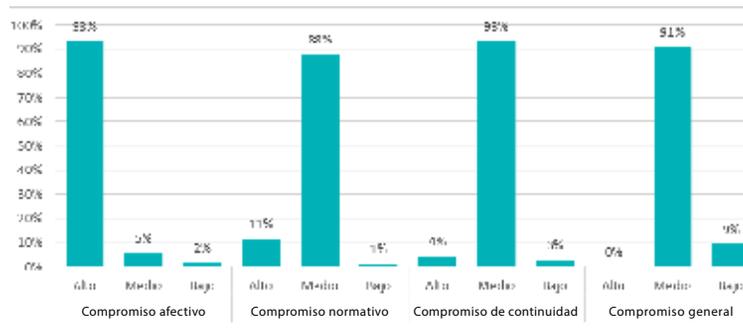


Figura 1. Distribución de frecuencia del nivel compromiso organizacional según sus dimensiones

En el análisis descriptivo de satisfacción laboral, los médicos se encontraron satisfechos con la atención de pacientes con COVID-19, 71 % en la dimensión intrínseca, 55 % en la dimensión extrínseca, 64 % en la dimensión global (Figura 2).

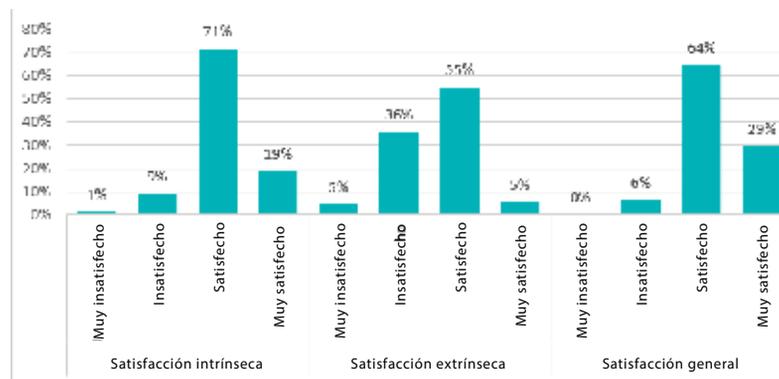


Figura 2. Distribución de frecuencia del nivel de satisfacción laboral según sus dimensiones

Satisfacción laboral y compromiso organizacional

Aunque no hubo ninguna persona que mostrara un nivel alto de compromiso, se observó $p = 0,003$, lo que indica una correlación positiva y significativa entre el nivel de satisfacción y el nivel de compromiso reportado. Asimismo, al explorar los valores numéricos de las variables principales, se observó una correlación de

Pearson ($r = 0,25$) significativa ($p < 0,05$), lo que indica que existe una relación positiva entre la satisfacción y el compromiso organizacional; es decir, a mayor puntaje de satisfacción, también tiende a haber un mayor puntaje de compromiso organizacional (Figura 3).

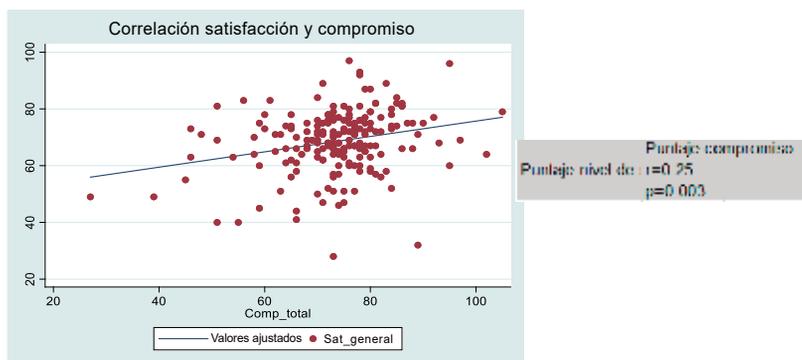


Figura 3. Correlación de Pearson entre los valores numéricos de satisfacción laboral y compromiso organizacional

Asociación entre satisfacción laboral extrínseca con dimensiones del compromiso organizacional

En la dimensión de compromiso organizacional afectivo asociado a satisfacción laboral, el profesional médico que tiene satisfacción por la manera en que el jefe trata a sus empleados y que desea continuar en su profesión tiene 3,26 veces más probabilidades de tener satisfacción laboral (IC 1,50-7,24) en comparación con aquel que no desea continuar su carrera en la misma institución. Asimismo, está 4,15 veces más satisfecho y percibe a la institución como parte de su familia, a diferencia de sus compañeros que solo la consideran como su lugar de trabajo (IC 1,59 - 11,65). También el profesional médico observó que la forma en que sus compañeros de trabajo interactúan entre sí está asociada con la percepción de sentirse parte de una familia en la institución, con un OR 3,56 (1,36-9,98).

Por otro lado, en la dimensión de compromiso organizacional normativo asociado a satisfacción laboral, el profesional médico percibe satisfacción por la manera en que las políticas de la institución son puestas en práctica y siente que la institución merece su lealtad. Esto conlleva una probabilidad 3,25 veces mayor de experimentar satisfacción en comparación con el que no siente que se merece la lealtad (IC 1,40-17,23). Otra característica que muestra asociación es que el profesional médico experimenta 2,72 veces más satisfacción por las oportunidades de progreso en el trabajo y siente que le debe mucho a la institución (IC 1,36-5,58).

Con relación a la dimensión de compromiso organizacional de continuidad, el profesional médico tiene 2,78 veces más probabilidad de tener satisfacción en comparación con el que no está satisfecho con el salario ni con la cantidad de

trabajo que realiza, y que continúa en la institución porque en otra no tendría las mismas ventajas y beneficios. No obstante, el 60 % de los trabajadores decidieron abandonar su trabajo en tiempo de pandemia porque las condiciones laborales no eran seguras a pesar de contar con un buen salario (OR = 0,40; CI: 0,15-0,97).

Asociación entre satisfacción laboral intrínseca y dimensiones del compromiso organizacional

Con relación a la dimensión del compromiso afectivo en la institución, los profesionales médicos tienen 4,26 veces más probabilidad de estar satisfechos cuando tienen la oportunidad de realizar su trabajo solos en comparación con aquellos que trabajan con compañeros que no les agradan o no conocen. Además, esta satisfacción también está asociada con sentirse orgulloso de trabajar en la institución (IC 1,63-11,35). Asimismo, el sentido de logro que experimenta el profesional médico en el trabajo está asociado con una probabilidad 2,71 veces mayor de satisfacción laboral y contribuye a que se sienta orgulloso de trabajar en la institución (IC 1,05-7,03). Adicionalmente, se observó que el 54 % de los profesionales médicos que no tuvieron la oportunidad de mantener su liderazgo no estaban emocionalmente comprometidos con la institución.

La dimensión del compromiso normativo fue la predominante en esta investigación. Se encontró que cuando el profesional médico tuvo la oportunidad de realizar actividades diversas en su institución de manera ocasional, esto se asoció con la creencia de que le debe mucho a la institución, con un OR 2,55 (IC 1,31-4,94), y que

merece su lealtad, con un OR 3,24 (1,58-6,64). Además, el profesional médico tuvo una probabilidad 2,38 veces mayor de destacarse en su trabajo, lo cual se asoció con sentirse culpable si dejase la institución (IC 1,07-5,59). Asimismo, la libertad que tuvo el profesional médico en la atención de pacientes con COVID se asoció con una probabilidad 2,74 veces mayor de satisfacción laboral y fomentó el sentimiento de lealtad hacia la institución (IC 1,32-5,63). Adicionalmente, la oportunidad que tiene el médico de trabajar en algo en que desarrolle sus habilidades se asoció significativamente con creer que le debe mucho a esta institución con un OR 3,08 (IC 1,46-6,49).

Finalmente, el compromiso de continuidad se evidenció

cuando el profesional médico tuvo una probabilidad 3,39 veces mayor de experimentar satisfacción laboral. Esto se asoció con la necesidad de realizar actividades que no vayan en contra de sus principios, y consideraron que necesitan el trabajo más que porque lo quieran. (IC 1,33-8,65).

De acuerdo con el análisis multivariado, se observó que la probabilidad de tener satisfacción laboral en la atención de pacientes con COVID-19 estuvo asociado con el sexo masculino (2,40 [1,15-5,0]), el haber recibido equipo de protección personal completo en el periodo de marzo 2020 a marzo 2021 (9,68 [3,01-31,12]) y el haber recibido el bono económico COVID (4,52 [1,76-11,53]) (Tabla 2).

Tabla 2. Satisfacción laboral y variables sociodemográficas (regresión multivariada)

Variables sociodemográficas	Satisfacción laboral Sí: 1, No: 0	Regresión bivariada OR, (intervalo de confianza 95 %)	Regresión multivariada OR (intervalo de confianza 95 %)
Edad	Poder mantenerme ocupado todo el tiempo	3,14 (1,63-6,08)	
<34 años	La oportunidad que me brinda mi trabajo para ser alguien importante en la comunidad	2,08 (1,01-4,36)	
>34 años	La manera que mi jefe trata a sus empleados	3,85 (2,00-7,44)	
	Cuán competente es mi supervisor(a) al tomar decisiones	2,75 (1,48-5,15)	
	Poder hacer cosas que no vayan en contra de mis principios	2,16 (1,10-4,29)	
	La seguridad de empleo que me ofrece mi trabajo	2,12 (1,15-3,93)	
	La libertad para tener criterio propio	2,92 (1,47-5,86)	
	La oportunidad de experimentar mis propios métodos	2,48 (1,29-4,75)	
	La forma en que mis compañeros de trabajo se llevan entre sí	2,61 (1,40-4,90)	
	Los elogios que recibo por hacer un buen trabajo	2,98 (1,59-5,59)	
	El sentido de logro que obtengo de este trabajo	2,16 (1,13-4,13)	
Sexo			2,40 (1,15-5,0)
Masculino	La manera en que las políticas de la institución son puestas en práctica	0,41 (0,17-0,95)	
Femenino	Las oportunidades de progreso en este trabajo	0,43 (0,22-0,84)	
	La libertad para tener criterio propio	0,65 (0,33-1,2)	
	La oportunidad de experimentar mis propios métodos	0,45 (0,29-0,87)	
	Las condiciones de trabajo	0,53 (0,24-1,10)	
Estado civil			
Soltero	La manera en que mi jefe trata a sus empleados	1,9 (1,01-3,59)	
Casado	La forma en que mis compañeros de trabajo se llevan entre sí	2,39 (1,27-4,51)	
Conviviente	Los elogios que recibo por hacer un buen trabajo	2,37 (1,27-4,42)	
Divorciado	El sentido de logro que obtengo de este trabajo	3,22 (1,63-6,45)	
Especialidad			

Asociación entre la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de médicos que atendieron en la pandemia del COVID-19 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 2020-2021

Variables sociodemográficas	Satisfacción laboral Sí: 1, No: 0	Regresión bivariada OR, (intervalo de confianza 95 %)	Regresión multivariada OR (intervalo de confianza 95 %)
Clínica quirúrgica	La oportunidad de indicarle a otras personas las cosas que tienen que hacer en su trabajo	0,47 (0,24-0,91)	
	La libertad para tener criterio propio	0,44 (0,21-0,87)	
	El sentido de logro que obtengo de este trabajo	0,51 (0,26-0,97)	
Condición Laboral			
CAS	La seguridad de empleo que me provee mi trabajo	2,41 (1,26-4,63)	
Contrato 276	El salario que recibo y la cantidad de trabajo que llevo a cabo	0,42 (0,18-0,97)	
Plazo fijo			
Años de servicio			
< 5 años	La manera en que mi jefe trata a sus empleados	0,38 (0,19-0,77)	
> 5 años	La seguridad de empleo que me ofrece mi trabajo	2,29 (1,19-4,46)	
	El salario que recibo y la cantidad de trabajo que llevo a cabo	2,07 (1,11-3,88)	
	La libertad para tener criterio propio	0,39 (0,14-0,97)	
	La oportunidad de experimentar mis propios métodos	2,03 (1,01-4,02)	
		2,12 (1,08-4,20)	
Horas/semana atendiendo COVID			
< 12 horas	El salario que recibo y la cantidad de trabajo que llevo a cabo	0,42 (0,18-0,97)	
> 12 horas	La oportunidad de experimentar mis propios métodos	0,48 (0,24-0,94)	
Recibió EPP			
Sí	La seguridad de empleo que me proporciona mi trabajo	2,41 (1,26-4,63)	9,68 (3,01-31,12)
No	Las oportunidades de progreso en este trabajo	0,38 (0,18-0,79)	
	La oportunidad de experimentar mis propios métodos	0,45 (0,23-0,89)	
	Los elogios que recibo por hacer un buen trabajo	0,25 (0,12-0,51)	
Recibió bono COVID			
Sí	Poder hacer cosas que no vayan en contra de mis principios	0,4 (0,17-0,98)	4,52 (1,76-11,53)
No	La oportunidad de hacer cosas para otras personas		0,21 (0,05-0,78)
Cargo desempeñado en la pandemia			
Médico residente	Poder mantenerme ocupado(a) todo el tiempo	0,47 (0,22-0,97)	
Médicos especialista	La manera en que mi jefe trata a sus empleados	2,17 (1,14-4,15)	
	Poder hacer cosas que no vayan en contra de mis principios	2,89 (1,51-5,53)	
	La seguridad de empleo que me ofrece mi trabajo	2,89 (1,45-5,75)	
	La libertad para tener criterio propio	2,14 (1,14-4,06)	
	La oportunidad de experimentar mis propios métodos	2,36 (1,20-4,64)	
		2,49 (1,30-4,79)	

DISCUSIÓN

La pandemia del COVID-19 influyó en gran medida en la satisfacción laboral y el compromiso organizacional de los profesionales de la salud en sus centros hospitalarios. Con relación a las características sociodemográficas de la población de estudio, se encontró que el rango de edad oscilaba entre 29 y 46 años. Dicho resultado es consecuencia de la gran oferta de médicos jóvenes en la institución, ya que los médicos de mayor edad o con comorbilidades habían sido asignados a trabajo no presencial y la demanda de pacientes crecía exponencialmente. Además, en este estudio, el número de médicos varones predominó sobre las mujeres (119:75); este resultado es semejante al de Almarashi et al. ⁽²⁰⁾. Una característica que generó insatisfacción laboral es que el 30,90 % de los médicos no recibió equipo de protección personal para la atención de pacientes con COVID-19. Este es un resultado similar, pero aunque en menor proporción al de Alrawashdeh et al. ⁽²¹⁾, donde el 45,30 % de los médicos no recibió equipo completo de protección personal debido a recursos insuficientes para la alta demanda de pacientes. Además, este déficit se asoció con el síndrome de *burnout* ($p = 0,001$). Con respecto al número de horas trabajadas a la semana atendiendo pacientes con COVID-19, se observó una débil asociación entre un mayor número de horas trabajadas y la satisfacción laboral (OR = 0,48; IC: 0,24-0,94). Este resultado es similar al del estudio de Alrawashdeh, que también encontró una asociación y concluyó que, a mayor número de horas laborables, mayor era la insatisfacción laboral y el riesgo de *burnout* (OR = 1,58; IC: 1,02-2,47). Respecto a los médicos que recibieron incentivo económico (bono COVID), se registró una fuerte asociación con la satisfacción en la atención de pacientes con COVID-19 (OR = 4,52; IC: 1,76-11,53). Este resultado es semejante al estudio de Dinić et al. ⁽¹³⁾, en donde, en el contexto de la pandemia, el incentivo económico hacia los profesionales de la salud tuvo una asociación estadísticamente significativa con la satisfacción laboral ($p < 0,001$). Otro resultado relevante en este estudio está relacionado con la condición laboral. Los médicos de contrato administrativo de servicios COVID (CAS COVID), seguido por los médicos de contrato 276 o nombrados, registraron una probabilidad 2,41 veces mayor de estar satisfechos sobre todo en dos aspectos: la seguridad de empleo y en la relación carga laboral/salario recibido por la atención a pacientes con COVID-19 (OR = 2,41; IC 1,26-4,63). No obstante, Giménez-Espert et al. ⁽²²⁾ y Treviño-Reyna et al. ⁽²³⁾ presentaron resultados parcialmente diferentes, pues la asociación era débil entre estas dos variables y concluyeron que la inestabilidad en la condición laboral podía limitar la calidad de atención brindada a los pacientes.

En una institución, dos son los componentes que influyen en el desempeño de un trabajador: la satisfacción laboral y el compromiso organizacional con la institución ⁽²⁴⁾. Cabe señalar que existen factores extrínsecos como la relación

del trabajador con el supervisor, las políticas de la institución, el salario que percibe el trabajador, la relación con los compañeros de trabajo y la seguridad en el trabajo ⁽²⁵⁾. En este estudio, se encontró que los médicos estuvieron 4,15 veces más satisfechos con su trabajo y veían a la institución como parte de su familia, a diferencia de sus compañeros, que solo la veían como su lugar de trabajo (OR 4,15; IC 1,59-11,65). Otro de los resultados significativos está relacionado con la manera en que los compañeros de trabajo se llevaban entre sí, y la sensación de pertenecer a una familia en la institución, con un OR de 3,56 (1,36-9,98). Resultados similares se encontraron en el estudio de Chiang et al. ⁽²⁶⁾, que reveló una asociación entre las características de la satisfacción extrínseca y el compromiso afectivo en trabajadores de hospitales privados en comparación con los de hospitales públicos. En cuanto al compromiso normativo, durante la pandemia, los médicos percibieron la satisfacción debido a la implementación de las políticas institucionales y manifestaron que la institución merecía su lealtad (OR = 3,25; IC: 1-140-17,23). Por otro lado, se analizó que el médico experimentaba 2,72 veces más satisfacción con las oportunidades de progreso en el trabajo y, en consecuencia, sentía que le debía mucho a la institución (OR = 2,72; IC: 1,36-5,58). Dicho resultado coincide con el estudio de Köse et al. ⁽²⁷⁾, donde los médicos turcos manifestaron su satisfacción, ya que se reconoció la labor que desempeñaron durante la pandemia. Con respecto a la asociación entre el compromiso de continuidad con la satisfacción laboral, se encontró que los médicos tenían una tendencia 2,78 veces mayor a sentirse satisfechos en comparación con aquellos que no estaban satisfechos con el salario ni con la cantidad de trabajo, y que permanecían en la institución porque consideraban que no tendrían las mismas ventajas y beneficios en otra (OR = 2,78; 1,30-5,96). No obstante, el 60 % de los médicos decidieron abandonar su trabajo en la época de la pandemia porque las condiciones de trabajo no eran seguras a pesar de recibir un buen salario (OR = 0,40; CI: 0,15-0,97). Abdelmoula ⁽²⁸⁾ encontró resultados similares, revelando una asociación entre el compromiso de continuidad del trabajador y la satisfacción laboral extrínseca.

Por otro lado, existen factores intrínsecos que forman parte de los valores personales de los trabajadores y, de este modo, influyen en el compromiso organizacional. Los factores intrínsecos incluyen el sentido de reconocimiento, el sentido de logro, el crecimiento laboral, la independencia para trabajar y la posibilidad de promoción en el trabajo ⁽²⁹⁾. Un resultado de este estudio es que los médicos que contaban con independencia para trabajar en la institución tenían 4,26 veces más probabilidad de experimentar satisfacción laboral y de influir en el compromiso afectivo. No obstante, el estudio de Abdelmoula ⁽³⁰⁾ difiere con el resultado, pues no hubo asociación entre estas variables y no eran estadísticamente significativas ($p > 0,005$). Cabe señalar

que Claudine et al. ⁽³¹⁾ describieron un resultado semejante, pero con una débil asociación estadísticamente significativa. En relación con el compromiso normativo, los médicos tuvieron 2,38 veces más probabilidades de destacarse en su trabajo y ser reconocidos a través de remuneraciones o reconocimientos, y hubo asociación con el sentirse culpable si abandonaban la institución (OR = 2,38, IC 1,07-5,59). Dicho resultado es parcialmente similar al descrito por Wang et al. ⁽³²⁾, pues el compromiso normativo también predominó en sus trabajadores, sobre todo por el reconocimiento de sus logros y la entrega de remuneraciones o beneficios en reconocimiento a su labor. Sin embargo, al volver a la normalidad, la reducción de estos beneficios afectó directamente el compromiso de continuidad de estos médicos. Un resultado interesante de este estudio fue la fuerte asociación entre el compromiso de continuidad y la satisfacción laboral. Durante la pandemia, los médicos vieron su trabajo más como una necesidad que como un deseo de seguir en la institución (OR = 3,39, IC 1,33-8,65). Al respecto, el estudio de Yu et al. ⁽³³⁾ obtuvo resultados y conclusiones similares. Entonces, en este estudio los dos componentes con sus respectivas dimensiones influyeron de forma positiva o negativa sobre la conducta de los médicos dentro de la institución.

En conclusión, el nivel de satisfacción laboral está directamente relacionado con el de compromiso organizacional según sean sus dimensiones: a mayor satisfacción laboral de los empleados, mayor es el compromiso con su institución. Además, se encontró una asociación significativa entre los factores sociodemográficos y la satisfacción laboral. Los factores más representativos incluyen ser trabajador de sexo masculino, haber recibido equipo de protección completo e incentivo económico durante la atención de pacientes con COVID-19 durante el periodo de investigación.

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

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) - OPS. Informe del COVID-19: La prolongación de la crisis sanitaria y su impacto en la salud, la economía y el desarrollo social [Internet]. CEPAL; 2021. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/47301-la-prolongacion-la-crisis-sanitaria-su-impacto-la-salud-la-economia-desarrollo>.
- Ministerio de Salud (MINSU). Situación Actual "COVID-19" Perú - 2020 (31 julio) [Internet]. MINSU; 2020. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus310720.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19) [Internet]. OPS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-14-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf>
- García Lirios C, Carreón Guillén J, Hernández Valdés J, Morales Flores ML. Contraste de un modelo del compromiso laboral en centros de salud pública. Acta Universitaria [Internet]. 2014;24(1):48-59.
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Los efectos económicos y sociales del COVID-19 en América Latina y el Caribe [Internet]. CEPAL; 2020. Disponible en: https://www.cepal.org/sites/default/files/presentation/files/200605_final_presentacion_parlamericasv_alicia_barcelona.pdf
- Instituto Peruano de Economía (IPE). 1.1 millones de empleos se perdieron en Lima en 2020 [Internet]. IPE; 2021. Disponible en: <https://www.ipe.org.pe/portal/1-1-millones-de-empleos-se-perdieron-en-lima-en-2020/>
- Gamero J, Pérez J. Perú, Impacto de la COVID 19 en el empleo y los ingresos laborales [Internet]. OIT; 2020. Disponible en: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---americas/---ro-lima/documents/publication/wcms_756474.pdf
- Durham H, Smith M. El gerente eficaz. Buenos Aires: Sudamericana; 1996.
- Robbins SP, Judge T. Comportamiento organizacional. México: Pearson; 2017.
- Herzberg Z. Teoría de la Higiene. México: McGraw- Hill; 1989.
- Khalip NA. A three-component conceptualization of organizational commitment. Int J Acad Res Bus Soc Sci [Internet]. 2016;6(12):16-23.
- Abd-Elattif EE, Anwar MM, AlJifri AA, El Dalatony MM. Fear of COVID-19 and its impact on job satisfaction and turnover intention among Egyptian physicians. Saf Health Work [Internet]. 2021;12(4):490-5.
- Dinić M, Šantrić Miličević M, Mandić-Rajčević S, Tripković K. Health workforce management in the context of the COVID-19 pandemic: A survey of physicians in Serbia. Int J Health Plann Manage [Internet]. 2021;36(S1):92-111.
- Aminzadeh M, Saberinia A, Salahi S, Sarhadi M, Jangipour Afshar P, Sheikhbardsiri H. Quality of working life and organizational commitment of Iranian pre-hospital paramedic employees during the 2019 novel coronavirus outbreak. Int J Healthc Manag [Internet]. 2022;15(1):36-44.
- Yi M, Jiang D, Wang J, Zhang Z, Jia Y, Zhao B, et al. Relationships among thriving at work, organisational commitment and job satisfaction among Chinese front-line primary public health workers during COVID-19 pandemic: a structural equation model analysis. BMJ Open [Internet]. 2022;12(6):e059032.
- Porath C, Spreitzer G, Gibson C, Garnett FG. Thriving at work: Toward its measurement, construct validation, and theoretical refinement. J Organ Behav [Internet]. 2012;33(2):250-75.
- Bektaş G, Misirlioğlu V, İşi E. The impact of job satisfaction on organizational commitment among generation Y healthcare employees. Acibadem Univ Sağlık Bilim Derg [Internet]. 2021;12(4):760-7.
- University of Minnesota. Vocational Psychology Research: Minnesota Satisfaction Questionnaire, Spanish short version [Internet]. University of Minnesota; 1977. Disponible en: <https://vpr.psych.umn.edu/node/26>
- Zegarra del Rosario FE. Relación entre marketing interno y compromiso organizacional en el personal de salud del Hospital de San Juan de Lurigancho [tesis de posgrado]. Lima: UNMSM; 2014. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/3747>
- Almarashi AM, Khan K. Job satisfaction and organizational commitment of doctors: a case study of Saudi Arabia. JP J Biostat [Internet]. 2022;19:15-35.
- Alrawashdeh HM, Al-Tammami AB, Alzawahreh MK, Al-Tamimi A,

- Elkholy M, Al Sarireh F, et al. Occupational burnout and job satisfaction among physicians in times of COVID-19 crisis: a convergent parallel mixed-method study. *BMC Public Health* [Internet]. 2021;21(1):811.
22. Giménez-Espert M del C, Prado-Gascó V, Soto-Rubio A. Psychosocial risks, work engagement, and job satisfaction of nurses during COVID-19 pandemic. *Front Public Health* [Internet]. 2020;8:566896.
 23. Treviño-Reyna G, Czabanowska K, Haque S, Plepys CM, Magaña L, Middleton J. Employment outcomes and job satisfaction of international public health professionals: What lessons for public health and COVID-19 pandemic preparedness? Employment outcomes of public health graduates. *Int J Health Plann Manage* [Internet]. 2021;36(S1):124-50.
 24. Čulibrk J, Delić M, Mitrović S, Čulibrk D. Job satisfaction, organizational commitment and job involvement: The mediating role of job involvement. *Front Psychol* [Internet]. 2018;9:132.
 25. Rosta J, Aasland OG, Nylenna M. Changes in job satisfaction among doctors in Norway from 2010 to 2017: a study based on repeated surveys. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(9):e027891.
 26. Chiang Vega MM, Quijada García ML, Rivera Cerda MJ, Hidalgo Ortiz JP. Satisfacción laboral y compromiso organizacional: un análisis de percepción en el sector sanitario. *Salud trab (Maracay)* [Internet]. 2021;29(2):104-14.
 27. Köse SD, Köse T. The effect of job satisfaction on organizational commitment of healthcare personnel. *IOSR J Bus Manag* [Internet]. 2017;19(01):54-9.
 28. Abdelmoula L. The impact of extrinsic job satisfaction factors on the organizational commitment of accounting professionals in Tunisia. *Manag Sci Lett* [Internet]. 2020;3003-8.
 29. Gkliati A, Saiti A. Job satisfaction in the health care sector: Empirical evidence from medical care in Greece. *Eur J Econ Bus Stud* [Internet]. 2016;5(1):7.
 30. Abdelmoula L. The impact of intrinsic satisfaction factors on affective, normative, and continuance commitment of accounting professionals in Tunisia. *J Account Manag Inf Syst* [Internet]. 2021;20(2):199-220.
 31. Claudine J, Ngatuni P. Effect of job satisfaction on organizational commitment: evidence from employees of a Special Mission Organization in Rwanda. *Huria Journal* [Internet]. 2021;28(1):127-54.
 32. Wang Q, Liu X, Wang T, Zhu Z, Yang L, Guo S, et al. Primary care provider's job satisfaction and organizational commitment after COVID-19 restrictions ended: a mixed-method study using a mediation model. *Front Psychol* [Internet]. 2022;13:873770.
 33. Yu X, Zhao Y, Li Y, Hu C, Xu H, Zhao X, et al. Factors associated with job satisfaction of frontline medical staff fighting against COVID-19: A cross-sectional study in China. *Front Public Health* [Internet]. 2020;8:426.

Correspondencia:

Juan Martín Robles Cuadros

Dirección: Jirón Miguel Echenique 459, Magdalena del Mar.
Lima, Perú.

Teléfono: +51 996 667 369

Correo electrónico: jrobmed.3092@gmail.com

Recibido: 19 de septiembre de 2023

Evaluado: 17 de octubre de 2023

Aprobado: 2 de noviembre 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 iD

Juan M. Robles Cuadros

 <https://orcid.org/0000-0002-6911-9750>

Maritza Dorila Placencia Medina

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

Ricardo Carreño Escobedo

 <https://orcid.org/0000-0003-3707-2764>

Comportamiento de la proteína antiapoptótica BCL2 en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas frente a tratamientos con inhibidores ALK y su potencial inhibición dual BCL2-ALK

Richard Zapata-Dongo* ^{1,a}; Diletta Fontana ^{2,b}; Luca Mogni ^{2,c}; Juan Faya-Castillo ^{1,d}; Francesca Silva-Torres ^{1,e}; Brenda Moy-Diaz ^{1,f}; Stefany Infante-Varillas ^{1,a}

RESUMEN

Objetivo: Describir el comportamiento de la proteína BCL2 en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas frente a tratamientos con inhibidores de la tirosina proteína quinasa (crizotinib y alectinib) de ALK (quinasa de linfoma anaplásico) y su potencial inhibición dual BCL2-ALK.

Materiales y métodos: Se utilizaron tres modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas: Ba/f3 EML4-ALK^{WT}, Ba/f3 EML4-ALK^{L1196M} y Ba/f3 EML4-ALK^{G1202R}, generados por mutagénesis dirigida. Estos fueron tratados a dosis-respuesta con crizotinib y alectinib, asimismo, se realizó un ensayo de apoptosis para corroborar la susceptibilidad farmacológica. Seguidamente, se procedió a medir la expresión de la proteína BCL2 en tres condiciones de tratamiento (sin tratamiento, 100 nM crizotinib y 50 nM alectinib). Finalmente, se realizó una búsqueda de los ligandos de BCL2 y ALK para la simulación del acoplamiento molecular y cálculo de energía de interacción medido en kcal/mol en el programa YASARA™.

Resultados: Se evidenció que el modelo WT mostró sensibilidad a crizotinib y alectinib, con porcentajes de apoptosis de 23 % y 74 %, respectivamente; G1202R, resistencia a ambos fármacos (apoptosis: 5 %); y L1196M, resistencia al crizotinib (apoptosis: 12 %) y sensibilidad al alectinib (apoptosis: 25 %). La expresión de BCL2 reveló sobreexpresión en los modelos WT y G1202R, mientras L1196M evidenció una expresión cercana a la basal. Los hallazgos bioinformáticos apuntaron a ABT-199 (perteneciente a la biblioteca de moléculas pequeñas) como el mejor candidato para inhibir BCL2, mientras que su interacción con ALK^{L1196M} reveló energías de interacción superiores a las obtenidas con el crizotinib y el alectinib.

Conclusiones: Los modelos celulares mostraron la susceptibilidad farmacológica descrita según la literatura. La expresión de BCL2 durante los tratamientos mantuvo sobreexpresados a WT y G1202R, mientras L1196M no mostró variación. Finalmente, los hallazgos bioinformáticos sugieren a ABT-199 como potencial acción dual de inhibición por exhibir una mayor energía de interacción con ALK.

Palabras clave: Bibliotecas de Moléculas Pequeñas; Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas; Inhibidores de la Tirosina Proteína Quinasa; Proteínas Proto-Oncogénicas c-bcl-2; Quinasa de Linfoma Anaplásico; Simulación del Acoplamiento Molecular (Fuente: DeCS BIREME).

Behavior of the anti-apoptotic BCL-2 protein in non-small-cell lung cancer cell models in response to treatments with ALK inhibitors and its potential dual BCL2-ALK inhibition

ABSTRACT

Objective: To describe the behavior of the BCL-2 protein in non-small-cell lung cancer cell models in response to treatment with ALK (anaplastic lymphoma kinase) protein tyrosine kinase inhibitors (crizotinib and alectinib) and their potential dual BCL-2-ALK inhibition.

Materials and methods: Three non-small-cell-lung cancer cell models were used: Ba/f3 EML4-ALK^{WT}, Ba/f3 EML4-ALK^{L1196M} and Ba/f3 EML4-ALK^{G1202R}, generated by site-directed mutagenesis. These were treated with crizotinib and alectinib in a dose-responsive manner, and an apoptosis assay was also conducted to confirm pharmacological susceptibility. Subsequently, BCL-2 protein expression was measured under three treatment conditions (no treatment, 100 nM crizotinib

1 Universidad de Piura, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

2 Università degli Studi di Milano-Bicocca. Milan, Italia.

^a Magíster en Investigación Biomédica; ^b Ph. D. en Medicina Traslacional y Molecular; ^c Ph. D. Medicine; ^d magíster en Ciencias-Bioinformática; ^e estudiantes de Medicina Humana; ^f química farmacéutica.

*Autor corresponsal.

and 50 nM alectinib). Finally, a search for BCL-2 and ALK ligands was performed for molecular docking simulation and interaction energy calculation, measured in kcal/mol in the YASARA™ program.

Results: The WT model evidenced sensitivity to crizotinib and alectinib, with apoptosis percentages of 23 % and 74 %, respectively; G1202R showed resistance to both drugs (apoptosis: 5 %), and L1196M resistance to crizotinib (apoptosis: 12 %) and sensitivity to alectinib (apoptosis: 25 %). BCL-2 expression revealed overexpression in the WT and G1202R models, while L1196M showed expression close to baseline. Finally, bioinformatics findings identified ABT-199 (which is part of small molecule libraries) as the best candidate to inhibit BCL-2, while its interaction with ALK^{L1196M} revealed interaction energies higher than those obtained in the interaction with crizotinib and alectinib.

Conclusions: The cell models exhibited the pharmacological susceptibility described in the literature, BCL-2 expression during treatments remained overexpressed in WT and G1202R, while L1196M showed no variation. Finally, bioinformatics findings suggest ABT-199 as a potential dual action inhibitor due to its higher interaction energy with ALK.

Keywords: Small Molecule Libraries; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Inhibitors, Tyrosine Kinase; Proto-Oncogene Proteins c-bcl-2; Anaplastic Lymphoma Kinase; Molecular Docking Simulation (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer diagnosticado a nivel mundial, específicamente el de células no pequeñas (CPCNP) en Estados Unidos de Norteamérica, que representa el 81 %^(1,2). Dentro de los muchos factores de riesgo del CPCNP, los oncogenes tales como KRAS (29 %), EGFR (19 %), ALK (3 %), entre otros, son los principales marcadores genéticos responsables de llevar a cabo esta neoplasia^(3,4). El gen quinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) traduce a una proteína de transmembrana ALK con dominio tirosina quinasa que, al fusionarse con el gen EML4^(5,6), conduce la fosforilación constitutiva de la proteína ALK y desencadena una cascada de señalizaciones tumorales dentro de la célula⁽⁷⁾. La fosforilación constitutiva en las células del CPCNP está siendo eludida con el inhibidor de la tirosina proteína quinasa de ALK “crizotinib”, y dirige el ambiente tumoral hacia la muerte celular; sin embargo, mutaciones puntuales en aminoácidos específicos tales como L1196M, G1202R, C1156Y, y otros más, han generado resistencia farmacológica. Por tanto, ha surgido la necesidad de la búsqueda de nuevas moléculas como ceritinib, alectinib, brigatinib y lorlatinib, que ya están aprobadas por la Asociación Norteamericana de Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) como algoritmo de tratamientos para evadir la resistencia y conducir hacia la apoptosis a las células tumorales⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sin embargo, según lo descrito anteriormente, las mutaciones puntuales dentro la proteína ALK parecen interminables, por lo que siempre surgirá la necesidad de la búsqueda de más moléculas inhibitoras selectivas de ALK con cada mutación puntual.

Por otro lado, la proteína BCL2 es directamente responsable de activar la apoptosis, y actualmente ha sido descrita como diana terapéutica oncológica debido a su alta expresión en muchos tumores^(11,12). Una de las moléculas dirigidas hacia BCL2 es el ABT-199, aprobada por la FDA para su uso clínico en leucemia linfática crónica⁽¹³⁾, además de ello, se han

evidenciado resultados motivadores en el tratamiento de tumores sólidos, como el sarcoma, y en la terapia combinada^(14,15).

De acuerdo con este argumento, en este estudio se identificó a BCL2 como otra diana de ataque para conducir a la célula tumoral hacia la apoptosis y evitar que la proteína ALK obtenga las mutaciones puntuales. En ese sentido, proponemos estudiar el comportamiento de la proteína antiapoptótica BCL2 en modelos celulares de CPCNP frente a los tratamientos con inhibidores ALK (crizotinib y alectinib) y evaluar mediante estudios bioinformáticos la interacción entre el inhibidor de BCL2 y la proteína ALK, con la expectativa de exhibir una inhibición dual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El diseño de este estudio fue descriptivo, *in silico* e *in vitro*. Nuestra población de estudio fueron tres modelos celulares de CPCNP: Ba/F3 EML4-ALK^{WT}, Ba/F3 EML4-ALK^{L1196M} y Ba/F3 EML4-ALK^{G1202R}, los cuales fueron generados por mutagénesis dirigida *in vitro*⁽¹⁶⁾. Los modelos celulares fueron mantenidos en un medio de cultivo RPMI® suplementado con suero bobino fetal inactivado al 10 % y penicilina/estreptomina al 1 %. Para asegurarse de su crecimiento celular, estos fueron incubados bajo condiciones y parámetros de temperatura de 37 °C y 5 % CO₂.

Variables y mediciones

Para determinar la susceptibilidad farmacológica, se utilizó el ensayo de proliferación celular con el reactivo CellTiter-Blue®; en este se calculó la dosis media máxima inhibitoria (IC50), cuyos valores referenciales (IC50 < 350 nM = sensible y IC50 > 350 nM = resistente), según Huan et al., permitieron determinar la sensibilidad o resistencia a los fármacos en los modelos celulares. Para

ello, se cultivaron 105 células/mL de cada modelo celular (Ba/F3 EML4-ALK^{WT}, Ba/F3 EML4-ALK^{L1196M} y Ba/F3 EML4-ALK^{G1202R}) en placas de 96 pocillos, y fueron expuestos a los fármacos crizotinib y alectinib en ocho concentraciones seriadas de proporción (1:3), con una concentración máxima de 10 μ M y una mínima de 0 μ M. Después de 48 horas de tratamiento farmacológico, los modelos celulares fueron expuestos al reactivo CellTiter-Blue[®] al 10 %, incubados por tres horas y posteriormente monitoreados en un espectrofotómetro Multiskan Go (ThermoScientific[®]) a una longitud de onda de 490 nm. Los datos recolectados permitieron calcular la dosis máxima media inhibitoria (IC50).

Por otro lado, se procedió a determinar la apoptosis celular mediante citometría de flujo utilizando el kit de detección de apoptosis con anexina V eBioscience[™] (Thermo Fisher). Se cultivaron células Ba/F3 EML4-ALK^{WT}, BA/F3 EML4-ALK^{L1196M} y BA/F3 EML4-ALK^{G1202R} en placas de seis pocillos y se añadieron fármacos en las concentraciones de 100 nM crizotinib y 50 nM de alectinib. Después de 48 h de tratamiento, se recolectaron 500 000 células, se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4 °C y se volvieron a suspender en 200 μ l de tampón de unión (1x). Se agregaron anexina V-FITC y yoduro de propidio (PI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El análisis de citometría de flujo se realizó utilizando un citómetro de flujo Attune[™] NxT (ThermoFisher).

A continuación, se procedió a medir la expresión de proteínas mediante la técnica de western blot, que consistió en obtener lisados celulares mantenidos en laemly bufer (1X), los cuales fueron depositados en pocillos de gel de poliacrilamida SDS y transferidos a la membrana de nitrocelulosa. Luego, esta membrana fue bloqueada con leche libre de grasa (10 %) durante una hora, e inmediatamente después se inició el tratamiento con el anticuerpo primario anti-BCL2 (mouse) (Ab692, dilución 1:500 - abcam[®]) y anti-Actina (rabbit) (ab8227, dilución 1:1000 - abcam[®]) para dejar incubando por toda una noche a -4 °C. Al siguiente día, la membrana se expuso al anticuerpo secundario anti-mouse (ab190463, dilución 1:5000 - abcam[®]) y anti-rabbit (ab205718, dilución 1:5000 - abcam[®]), respectivamente, durante una hora; finalmente, fue revelada y expuesta en el Chemidoc Imaging Instrument (Bio Rad[®]), donde se evidenciaron las bandas de expresión.

Como último paso, se realizaron las simulaciones de acoplamiento molecular, donde en una primera etapa se importaron los códigos PDB 2YFX, 2YHV y 4ANS por separado en el programa YASARA[™] (17), como molde del sustrato, y los códigos PDB 3AOX y/o 600K como molde del ligando. A continuación, se superpusieron ambas estructuras y se procedió a eliminar todos los objetos, dejando solamente la estructura ALK^{L1196M} como sustrato y alectinib o ABT-199 como ligando. Seguidamente, se eligió el experimento de

minimización de energía, se procedió a unir los objetos sustrato-ligando y, por último, la energía de interacción calculada por el *software* fue medida en kcal/mol.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el *software* GraphPad Prism, versión 10.0.3. Para asegurar la reducción del sesgo estadístico, los experimentos se realizaron por triplicado y se tomó como dato de análisis el promedio aritmético \pm el error estándar. El cálculo del IC50 se realizó mediante una regresión no lineal paramétrica, ajustada a un intervalo de confianza del 95 %. Para la comparación por grupos múltiples de variables, se utilizó Anova y el test de Tukey, y se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$ (* = 0,0332; ** = 0,0021; *** = 0,0002; **** \leq 0,0001) y no significativo si $p = 0,1234$.

Consideraciones éticas

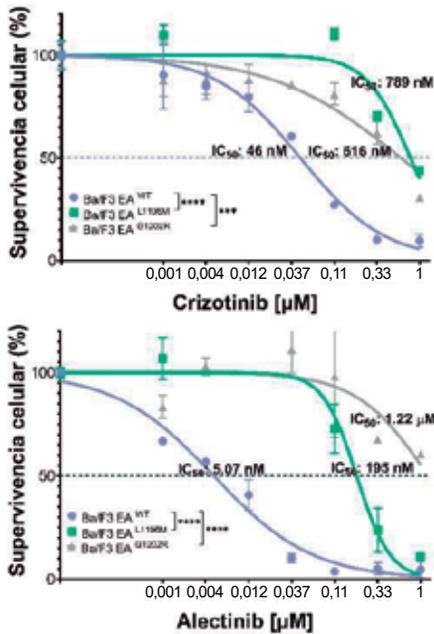
Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de Piura (n.° PREMED0820219). No se requirió la intervención de seres humanos o muestras biológicas. Se desarrolló en los laboratorios de investigación Cultivo Celular, Inmunología y Biología Celular y Análisis de Proteína y Bioinformática de la Universidad de Piura.

RESULTADOS

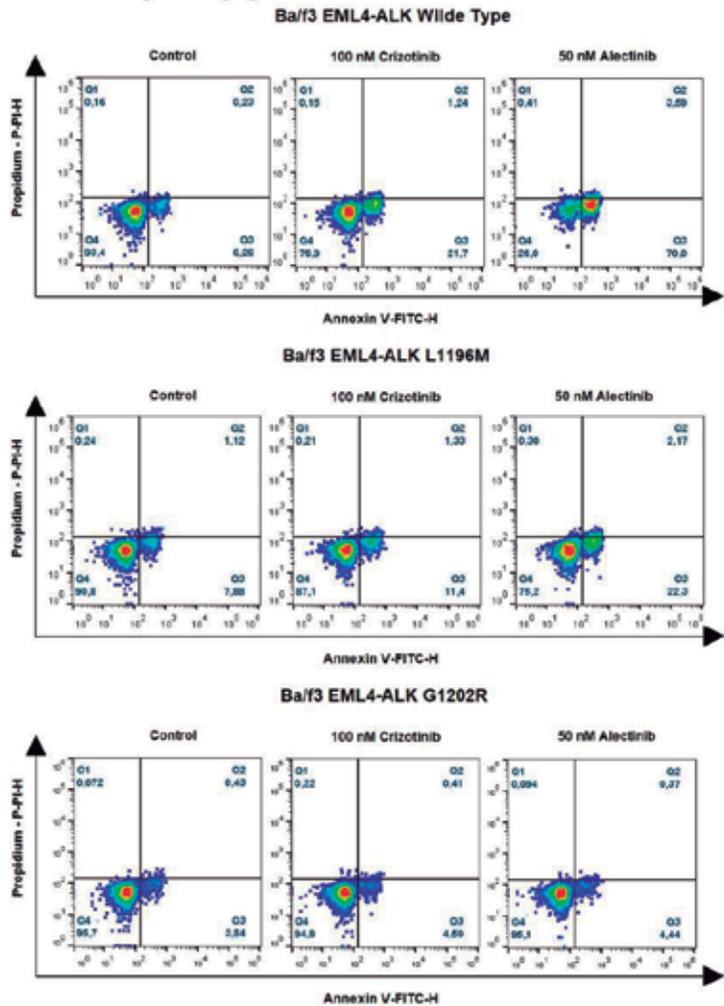
Sensibilidad heterogénea del modelo EML4-ALK^{L1196M} frente a los tratamientos con inhibidores ALK: crizotinib y alectinib

Los modelos celulares EML4-ALK^{WT}, EML4-ALK^{L1196M} y EML4-ALK^{G1202R} se expusieron a dosis-respuesta con los fármacos crizotinib y alectinib para evaluar su sensibilidad y resistencia (IC50 < 350 nM = sensible y IC50 > 350 nM = resistente, valores referenciales según Huan et al.) (18). El modelo EML4-ALK^{WT} mostró sensibilidad a crizotinib (IC50: 46 nM) y alectinib (IC50: 5,07 nM), EML4-ALK^{G1202R} mostró resistencia a crizotinib (IC50: 616 nM) y alectinib (IC50: 1,22 μ M), mientras que EML4-ALK^{L1196M} mostró resistencia a crizotinib (IC50: 789 nM) y sensibilidad a alectinib (IC50: 195 nM); este último mostró una sensibilidad heterogénea a los inhibidores de ALK (ver Figura 1a). Por otro lado, el ensayo de apoptosis expresado en porcentajes ratificó la sensibilidad del modelo EML4-ALK^{WT} (crizotinib: 23 %, alectinib: 74 %), la resistencia del modelo EML4-ALK^{G1202R} (crizotinib: 5 %, alectinib: 5 %) y la respuesta heterogénea del modelo EML4-ALK^{L1196M} (crizotinib: 12 %, alectinib: 25 %) (Figuras 1b y 1c). Nuestros resultados sugieren a estos modelos celulares como óptimos para el estudio de CPCNP.

a. Dosis-respuesta a inhibidores de ALK



b. Ensayo de apoptosis



c. Ratio de apoptosis

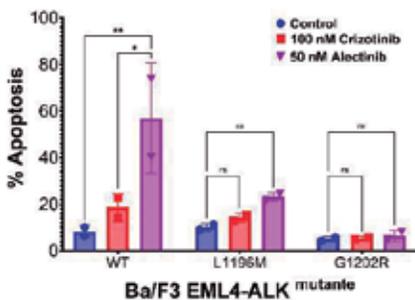


Figura 1. Susceptibilidad farmacológica y ensayo de apoptosis en los modelos celulares. 1a) Evaluación dosis-respuesta de los modelos celulares Ba/F3 EML4-ALK mutante (WT, L1196M, G1202R) a crizotinib y alectinib: WT muestra sensibilidad a crizotinib (IC₅₀: 46 nM) y alectinib (IC₅₀: 5,07 nM), L1196M muestra resistencia a crizotinib (IC₅₀: 789 nM) y sensibilidad a alectinib (IC₅₀: 195 nM) y G1202R muestra resistencia a crizotinib (IC₅₀: 616 nM) y alectinib (IC₅₀: 1220 nM). 1b) Ensayo de apoptosis donde se verifica la susceptibilidad farmacológica de los modelos celulares frente a los tratamientos con crizotinib y alectinib. 1c) Gráfico de barras donde se representa el ratio de apoptosis total.

Expresión relativa heterogénea de la proteína BCL2 en los modelos celulares EML4-ALK

Se procedió a medir la expresión de la proteína BCL2 en los modelos EML4-ALK^{WT}, EML4-ALK^{L1196M} y EML4-ALK^{G1202R} en tres condiciones diferentes: control = 0 nM (sin tratamiento), crizotinib = 100 nM y alectinib = 50 nM. Los resultados evidenciaron la sobreexpresión de la proteína BCL2 normalizada en los modelos EML4-ALK^{WT} (control: 1,91 ± 1,5; 100 nM crizotinib: 1,63 ± 0,23; 50 nM alectinib: 0,95 ± 0,27) y EML4-ALK^{G1202R} (control: 0,995 ± 0,12; 100 nM

crizotinib: 0,072 ± 0,6; 50 nM alectinib: 0,636 ± 0,446), mientras que el modelo EML4-ALK^{L1196M} (control: -0,196 ± 0,305; 100 nM crizotinib: -0,301 ± 0,27; 50 nM alectinib: 0,11 ± 0,04) mostró una expresión relativamente cercana al valor basal (Figura 2c). La expresión de BCL2 dentro de cada grupo celular no mostró diferencia significativa entre las condiciones sometidas de tratamiento, y el grupo celular que destacó fue EML4-ALK^{L1196M}, con una expresión relativa cercana a la basal (Figuras 2a y 2b).

Comportamiento de la proteína antiapoptótica BCL2 en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas frente a tratamientos con inhibidores ALK y su potencial inhibición dual BCL2-ALK

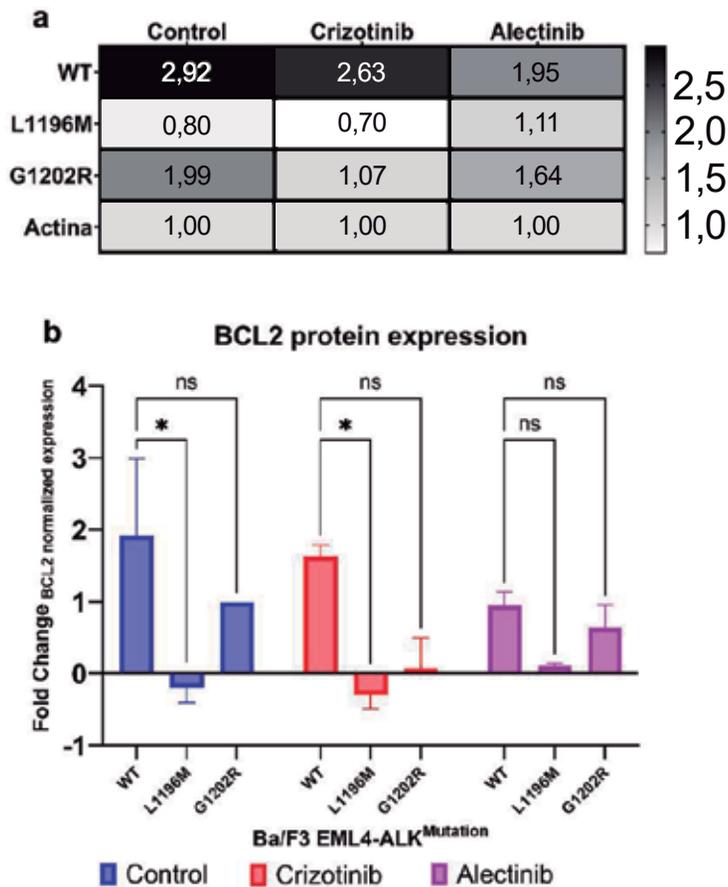


Figura 2. Expresión de la proteína BCL2 en los modelos celulares. 2a) Mapa de calor que representa la cuantificación de la expresión de la proteína BCL2 (valores superiores a 1: sobreexpresión; valores menores a 1: inhibición de la expresión). 2b) Gráfico de barras que muestra la expresión de BCL2 normalizada con el valor de la actina. Los modelos WT y G1202R exhiben la sobreexpresión de BCL2, L1196M exhibe la expresión de BCL2 cercana a la basal.

Actividad selectiva del ligando ABT-199 por la proteína BCL2

Se realizó una búsqueda del mejor ligando selectivo de la proteína BCL2. En la plataforma Uniprot, se introdujo el nombre de la proteína con el filtro de búsqueda en humanos. La molécula que cumplió estos parámetros fue identificada con el código P10415⁽¹⁹⁾. En el apartado de estructura se identificaron 28 estructuras PDB (difracción de rayos X: 22 estructuras; resonancia magnética nuclear: 6 estructuras) y una estructura predicha por la inteligencia artificial AlphaFold. El primer criterio de exclusión fue seleccionar aquellas estructuras que estén en interacción con un ligando y no porten alguna mutación en la proteína BCL2 (n = 11) (Figura 3a). El segundo criterio de exclusión

fue evaluar el nivel de resolución (alta resolución = valor cercano a 1Å), para lo cual se tomó como punto de corte a valores inferiores a 2Å. Las moléculas resultantes fueron identificadas con los códigos PDB 6O0K⁽²⁰⁾, 5VAU y 4LXD con ligandos identificados como ABT-199 (venetoclax), beclin 1 y navitoclax, respectivamente; este último no fue tomado en cuenta por no ser únicamente selectivo a BCL2, y tampoco beclin 1, por presentar un rol en la autofagia. ABT-199, también conocido como venetoclax, fue la única molécula que cumplió estos criterios, por tanto, se sugirió considerarla como un ligando selectivo de la proteína BCL2.

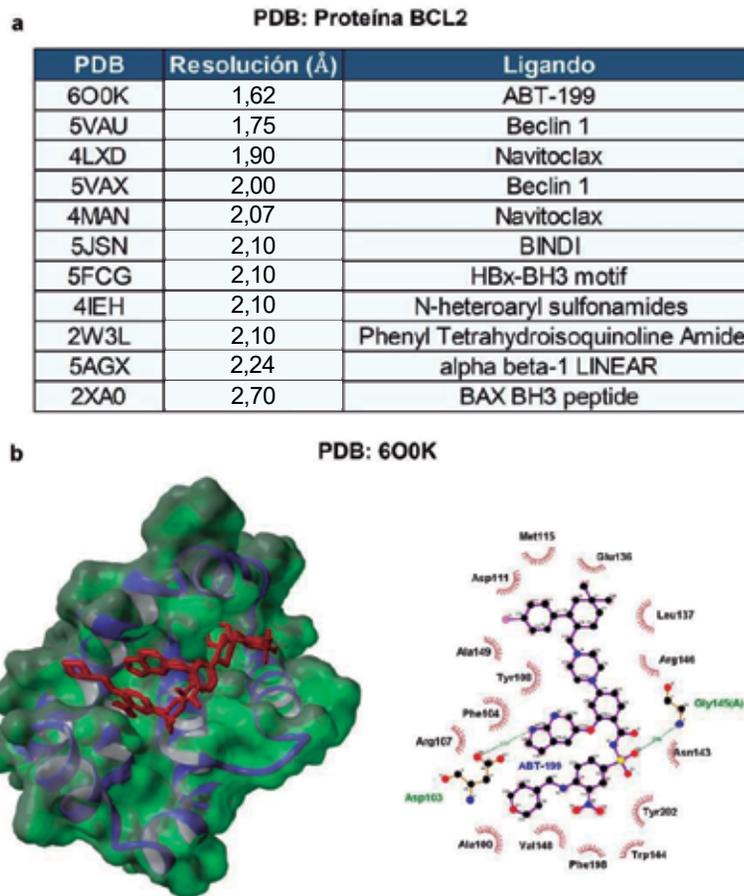


Figura 3. Proteína BCL2 (PDB: 600K) y su ligando ABT-199. 3a) Lista de PDB públicos descargados de la plataforma RSCB-PDB (<https://www.rcsb.org>), ordenados según el nivel de resolución. 3b) En la izquierda, la estructura tridimensional del PDB 600K (BCL2 en azul-verde, interactuando con el ligando ABT-199 en rojo), y en la derecha, la interacción bidimensional del ligando ABT-199 con aminoácidos específicos dentro del sitio catalítico de BCL2 (imagen generada en LigPlot).

Exhibición de mayor energía de interacción entre ABT-199 y ALK respecto a los inhibidores crizotinib y alectinib

Se identificó al modelo ALK^{L1196M} con una expresión basal de BCL2, por lo cual se eligió a este modelo para evaluar su interacción con ABT-199. Para ello, se realizó la búsqueda de la proteína ALK bajo el mismo protocolo de búsqueda para BCL2. La molécula ALK con estos parámetros, identificada con el código Q9UM73⁽²¹⁾, mostró una estructura predicha por AlphaFold y 77 estructuras PDB (microscopía electrónica: 1; resonancia magnética nuclear: 5; y por difracción de rayos X: 71). Se identificaron las estructuras con la mutación L1196M (n = 7 estructuras) y con el ligando crizotinib (n = 3), y se obtuvieron los siguientes códigos PDB con su energía de interacción molecular: 2YFX (31 1677 kcal/mol), 2YHV

(31 1674 kcal/mol)⁽²²⁾ y 4ANS (37 0791 kcal/mol). Por otro lado, se procedió a predecir los acoplamientos y medición de la energía de interacción de los PDB descritos al interactuar con alectinib (ligando de referencia alectinib del código PDB 3AOX⁽²³⁾), y con el ligando ABT-199 (ligando de referencia ABT-199 del código PDB 600K) (Figuras 4a y 4b). Nuestros resultados evidenciaron diferencias significativas entre la interacción de ALK^{L1196M} con ABT-199 con una energía de interacción superior a la obtenida con crizotinib y alectinib, los cuales son inhibidores directos de ALK, por lo que estos hallazgos lo sugieren como potencial ligando dual dirigido hacia la proteína BCL2 y ALK^{L1196M} (Figura 4c).

Comportamiento de la proteína antiapoptótica BCL2 en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas frente a tratamientos con inhibidores ALK y su potencial inhibición dual BCL2-ALK

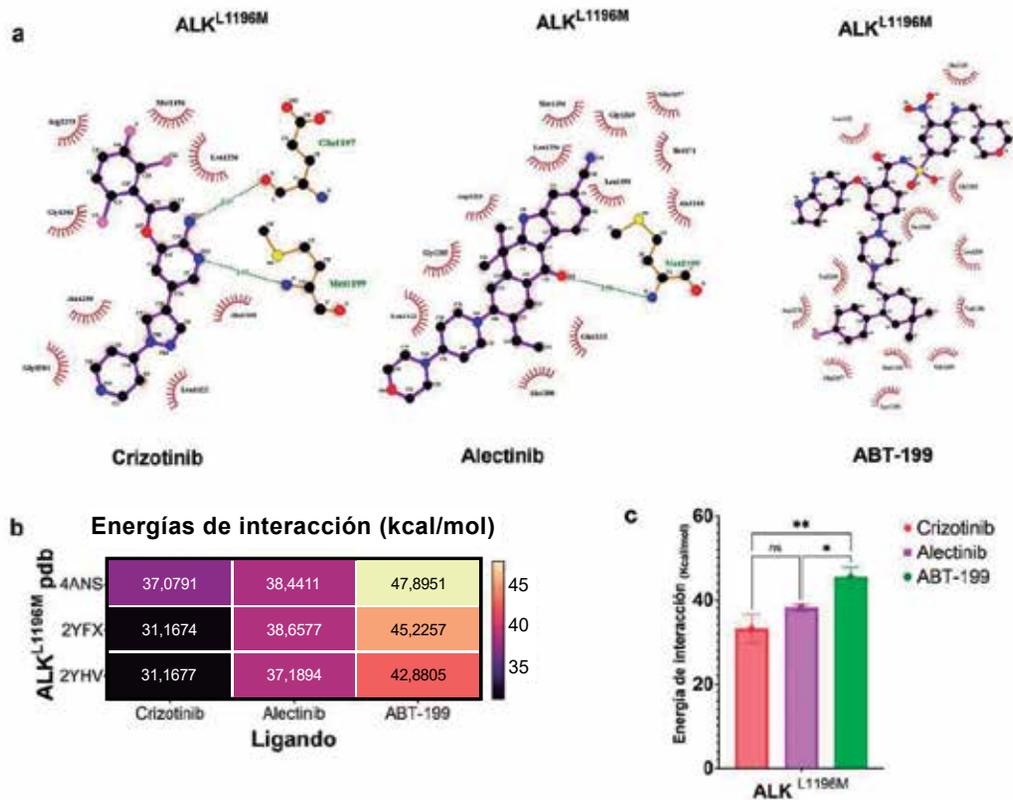


Figura 4. Energías de interacción evidencian a ABT-199 como candidato de unión al sitio activo de la proteína ALK^{L1196M}. 4a) Ligandos crizotinib, alectinib y ABT-199 interactúan con aminoácidos específicos del sitio activo de la proteína ALK^{L1196M} (imagen generada en LigPlot). 4b) Mapa de calor muestra las energías de interacción entre las estructuras de ALK^{L1196M} con crizotinib, alectinib y ABT-199. 4c) Gráfico de barras muestra el promedio de las energías de interacción, donde destaca ABT-199 con energía de interacción superior a crizotinib y alectinib.

DISCUSIÓN

Los tratamientos con los inhibidores de ALK (crizotinib y alectinib) en los modelos celulares EML4-ALK^{WT}, EML4-ALK^{L1196M} y EML4-ALK^{G1202R} evidenciaron sensibilidad y resistencia según lo reportado por la literatura, lo cual señala que estos modelos son óptimos para caracterizar la expresión de la proteína BCL2 durante los tratamientos (16,24,25). Por otro lado, estudios han revelado que la alta expresión de BCL2 en pacientes con CPCNP predice resultados favorables y podría considerarse como un marcador de buen pronóstico. En el presente estudio, los resultados evidenciaron a los modelos celulares EML4-ALK^{WT} y EML4-ALK^{G1202R} con una alta expresión de BCL2, por lo cual, según lo descrito previamente, serían buenos candidatos para ser sensibles a un inhibidor de BCL2, mientras que podría sostenerse la hipótesis de que la inhibición en el modelo EML4-ALK^{L1196M} con expresión basal de BCL2 podría ser más efectiva (26,27).

Actualmente, la sobreexpresión de BCL2 es considerada como una diana terapéutica oncológica mediante el uso de pequeñas moléculas inhibitorias mimetizadoras de la proteína en mención, dentro de las que destaca ABT-199, conocida también como venetoclax (13,28).

En nuestro estudio, la búsqueda de inhibidores dirigidos a la proteína BCL2 también apuntó a ABT-199 como la molécula que reúne todas las condiciones con características de ligando. Del mismo modo, según nuestros hallazgos bioinformáticos, las energías de interacción con ALK^{L1196M} son superiores a las interacciones con crizotinib y alectinib, respectivamente (22), por lo que se le sugiere como un ligando con potencial inhibición dual tanto para la proteína BCL2 como para ALK. Estos resultados son motivadores debido a que no se ha descrito a ABT-199 como un ligando dual; en la literatura lo refieren como un ligando selectivo de BCL2 ya aprobado por la FDA (13), mientras que

otros estudios sustentan que ABT-199 podría tener un rol protagónico en la terapia combinada^(29,30). A partir de este estudio, queda por dilucidar la expresión de ALK y BCL2 durante el tratamiento con ABT-199.

En conclusión, en los modelos celulares EML4-ALK^{WT}, EML4-ALK^{L1196M} y EML4-ALK^{G1202R} se evidenció susceptibilidad farmacológica a crizotinib y alectinib según lo descrito por la literatura. Esto también fue confirmado por los ensayos de apoptosis. Por otro lado, los modelos celulares WT y G1202R evidenciaron sobreexpresión de la proteína BCL2, mientras que L1196 exhibió una expresión cercana a la basal. Además, nuestros estudios bioinformáticos sugieren la potencial inhibición dual de ABT-199 dirigido a BCL2 y ALK por presentar energías de interacciones superiores a la calculada por ALK en interacción con crizotinib y alectinib. Finalmente, como recomendación sugerimos estudiar la expresión de BCL2 y ALK en los diferentes modelos celulares EML4-ALK mutante durante el tratamiento con ABT-199, con la finalidad de demostrar su potencial inhibición dual, el cual impactaría para su aplicabilidad clínica debido a que los tres fármacos (crizotinib, alectinib y ABT-199) ya están aprobados por la FDA.

Contribución de los autores: RZD y FST conceptualizaron el estudio, JFC y RZD realizaron la curación de los datos y el uso de *software* para el estudio y JFC, BMD, SIV, DF, LM y RZD realizaron el análisis formal del estudio. Además, SIV y RZD adquirieron el financiamiento de Concytec-Prociencia, RZD y JFC propusieron el método de la investigación y BMD realizó la gestión y proceso administrativo del proyecto. Asimismo, RZD se encargó de la redacción del borrador original y JFC, RZD y SIV realizaron la supervisión de la investigación. Todos los autores contribuyeron en la investigación y en la redacción, revisión y edición del artículo.

Fuentes de financiamiento: El Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (Concytec) financió esta investigación a través del programa Prociencia, por el proyecto “Determinación *in vitro* de nuevas dianas terapéuticas en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo para la mutación del gen linfoma anaplásico quinasa (ALK) resistente a inhibidores selectivos de la proteína ALK”, con número de contrato 375-2019.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Society of Clinical Oncology. Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics [Internet]. Estados Unidos: ASCO; 2023. Disponible en : <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023;73(1):17-48.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: past, present and future. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2021;12(4):217-37.
- Stella GM, Luisetti M, Pozzi E, Comoglio PM. Oncogenes in non-small-cell lung cancer: Emerging connections and novel therapeutic dynamics. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013;1(3):251-61.
- Du X, Shao Y, Qin H-F, Tai Y-H, Gao H-J, Yan-Hong Tai C. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer(NSCLC) . *Thorac Cancer* [Internet]. 2018;9:423-30.
- Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(3):iii4-iii15.
- Arbour KC, Riely GJ. Diagnosis and treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2017;31(1):101-11.
- Liao BC, Lin CC, Shih JY, Yang JCH. Treating patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: latest evidence and management strategy. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2015;7(5):274-90.
- Pan Y, Deng C, Qiu Z, Cao C, Wu F. The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:1-13.
- Wang YW, Tu PH, Lin KT, Lin SC, Ko JY, Jou YS. Identification of oncogenic point mutations and hyperphosphorylation of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Neoplasia* [Internet]. 2011;13(8):704-15.
- Hafezi S, Rahmani M. Targeting bcl-2 in cancer: Advances, challenges, and perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(6):1-13.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646-74.
- Cang S, Iragavarapu C, Savooji J, Song Y, Liu D. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2015;8(1):1-8.
- Muenchow A, Weller S, Hinterleitner C, Malenke E, Bugl S, Wirths S, et al. The BCL-2 selective inhibitor ABT-199 sensitizes soft tissue sarcomas to proteasome inhibition by a concerted mechanism requiring BAX and NOXA. *Cell Death Dis* [Internet]. 2020;11(8):701.
- Instituto Nacional del Cáncer. Terapia de combinación con venetoclax aprobada para LLC - NCI [Internet]. Estados Unidos: NIH; 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2019/venetoclax-obinutuzumab-fda-aprobacion-llc-llp>
- Fontana D, Ceccon M, Gambacorti-Passerini C, Mologni L. Activity of second-generation ALK inhibitors against crizotinib-resistant mutants in an NPM-ALK model compared to EML4-ALK. *Cancer Med* [Internet]. 2015;4(7):953-65.
- Krieger E, Vriend G. YASARA View - molecular graphics for all devices - from smartphones to workstations. *Bioinformatics* [Internet]. 2014;30(20):2981-2.
- Huang F, Greer A, Hurlburt W, Han X, Hafezi R, Wittenberg GM, et al. The mechanisms of differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (BMS-536924) and rationale for combining with EGFR/HER2 inhibitors. *Cancer Res* [Internet]. 2009;69(1):161-70.
- UniProt. BCL2 - Apoptosis regulator Bcl-2 - Homo sapiens (Human) [Internet]. Suiza: UniProt; 2017. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/A0A1L4AQQ5/entry>
- Birkinshaw RW, Gong J nan, Luo CS, Lio D, White CA, Anderson MA, et al. Structures of BCL-2 in complex with venetoclax reveal the molecular basis of resistance mutations. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):2385.
- UniProt. ALK - ALK tyrosine kinase receptor - Homo sapiens (Human) [Internet]. Suiza: UniProt; 2010. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9UM73/entry>

Comportamiento de la proteína antiapoptótica BCL2 en modelos celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas frente a tratamientos con inhibidores ALK y su potencial inhibición dual BCL2-ALK

22. Huang Q, Johnson TW, Bailey S, Brooun A, Bunker KD, Burke BJ, et al. Design of Potent and Selective Inhibitors to Overcome Clinical Anaplastic Lymphoma Kinase Mutations Resistant to Crizotinib. *J Med Chem* [Internet]. 2014;57(4):1170-187.
23. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a Selective ALK Inhibitor Capable of Blocking the Resistant Gatekeeper Mutant. *Cancer Cell* [Internet]. 2011;19(5):679-90.
24. Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2016;73(6):120-24.
25. Elshatlawy M, Sampson J, Clarke K, Bayliss R. EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries. *Mol Oncol* [Internet]. 2023;17(6):950-63.
26. Anagnostou VK, Lowery FJ, Zolota V, Tzelepi V, Gopinath A, Liceaga C, et al. High expression of BCL-2 predicts favorable outcome in non-small cell lung cancer patients with non squamous histology. *BMC Cancer* [Internet]. 2010;10(1):1-11.
27. Zhang J, Wang S, Wang L, Wang R, Chen S, Pan B, et al. Prognostic value of Bcl-2 expression in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and systemic review. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2015;8:3361-9.
28. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12(1):31-46.
29. Vogler M. Targeting BCL2-Proteins for the Treatment of Solid Tumours. *Adv Med* [Internet]. 2014;2014:1-14.
30. Shi Y, Ye J, Yang Y, Zhao Y, Shen H, Ye X, et al. The Basic Research of the Combinatorial Therapy of ABT-199 and Homoharringtonine on Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:1-10.

Correspondencia:

Richard Zapata Dongo

Dirección: Calle Nuevo Mundo 204, La Victoria. Chiclayo, Perú.

Teléfono: +51 918366506

Correo electrónico: richard.zapata@udep.edu.pe

Recibido: 30 de octubre de 2023

Evaluado: 12 de enero de 2024

Aprobado: 12 de enero de 2024

© 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 iD

Richard Zapata-Dongo

<https://orcid.org/0009-0006-2003-9481>

Diletta Fontana

<https://orcid.org/0000-0003-1633-6310>

Luca Mogni

<https://orcid.org/0000-0002-6365-5149>

Juan Faya-Castillo

<https://orcid.org/0000-0002-3408-7971>

Francesca Silva-Torres

<https://orcid.org/0000-0003-0239-8131>

Brenda Moy-Díaz

<https://orcid.org/0009-0008-3055-975X>

Stefany Infante-Varillas

<https://orcid.org/0000-0002-3067-233X>

Perfil fitoquímico y de manufactura de una muestra de té verde de expendio formal en Lima-Perú

Enrique Moncada-Mapelli ^{1,2,3,b}; Kristel Yañez-Agapito ^{1,2,3,b}; Brenda Milla-Huerta ^{1,2,3,c}; Stephany Rojas-Monge ^{1,2,3,b}; Kiomi Cerda-Yupanqui ^{1,2,3,b}; Alberto Salazar-Granara* ^{1,2,4,5,a}

RESUMEN

El té verde, derivado de la planta *Camellia sinensis*, ha sido apreciado, a lo largo de la historia, por sus posibles propiedades medicinales. Se ha demostrado que contiene polifenoles, como flavonas y flavonoides, que poseen propiedades antioxidantes y pueden beneficiar la salud cardiovascular y proteger contra enfermedades neurológicas. La identificación de los compuestos químicos en el té verde se lleva a cabo utilizando técnicas cualitativas y cuantitativas. En este estudio descriptivo y comparativo, se analizaron tres muestras de té verde recolectadas en un centro comercial con licencia en Lima, Perú. Se utilizó un método cualitativo denominado marcha fitoquímica, que permitió identificar la presencia de los metabolitos secundarios flavonoides, alcaloides, fenoles y taninos. Asimismo, los resultados de la presente investigación se compararon con los de muestras de té verde colectadas en Cusco (Perú) y Kano (Nigeria), referenciadas por estudios previos que emplearon el mismo método de la marcha fitoquímica. Los datos se presentan en tablas descriptivas. Los principales hallazgos muestran presencia heterogénea de taninos entre las muestras colectadas en Lima, y con respecto a las muestras referenciales de Cuzco y Kano, una posible menor cantidad de flavonoides y fenoles. Respecto a la manufactura, se encontró que, en dos muestras colectadas en Lima, se habría incumplido la normatividad vigente en los ítems nombre científico del producto, uso medicinal del producto y referencia de metabolitos secundarios. Este estudio demuestra heterogeneidad en el perfil fitoquímico y de manufactura de las muestras de té verde colectadas en Lima, situación que podría reflejarse en aspectos de seguridad y eficacia en las personas que lo utilicen, por lo que se necesita continuar profundizando en la investigación del té verde de consumo humano, a fin de comprender ampliamente los beneficios versus el riesgo, por el impacto en la salud humana.

Palabras clave: Té Verde; Fitoquímicos; Materiales Manufacturados; *Camellia sinensis* (Fuente: DeCS BIREME).

Phytochemical and manufacturing profile of a sample of green tea formally sold in Lima, Peru

ABSTRACT

Green tea, derived from the *Camellia sinensis* plant, has been prized throughout history for its potential medicinal properties. It has been shown to contain polyphenols, such as flavones and flavonoids, which possess antioxidant properties and may benefit cardiovascular health and protect against neurological diseases. Chemical compounds in green tea are identified using qualitative and quantitative techniques. This descriptive and comparative study analyzed three green tea samples collected at a licensed shopping center in Lima, Peru. A qualitative method called phytochemical screening was used, which allowed identifying the presence of secondary metabolites such as flavonoids, alkaloids, phenols and tannins. Likewise, the results of the present research were compared to the results of green tea samples collected in Cusco (Peru) and Kano (Nigeria), referenced by previous studies using the same phytochemical screening method. The data are

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR). Lima, Perú.

2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Programa de Investigación Multidisciplinaria. Lima, Perú.

3 Universidad de San Martín de Porres, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina (Sociem-USMP). Lima, Perú.

4 Colegio Médico del Perú, Comité Permanente de Medicina Tradicional, Alternativa y Complementaria. Lima, Perú.

5 Sociedad Peruana de Farmacología y Terapéutica Experimental (Sopfartex). Lima, Perú.

^a Doctor en Medicina, médico cirujano, profesor investigador; ^b bachiller en Medicina, médico cirujano; ^c estudiante de Medicina Humana.

* Autor corresponsal.

presented in descriptive tables. The main findings show a heterogeneous presence of tannins among the samples collected in Lima, and compared to the reference samples from Cuzco and Kano, possibly lower amount of flavonoids and phenols. Regarding manufacturing, it was found that two samples collected in Lima did not comply with the current regulations in the items of scientific name of the product, medicinal use of the product, and secondary metabolite reference. This study demonstrates heterogeneity in the phytochemical and manufacturing profile of the green tea samples collected in Lima, a situation that could be reflected in aspects of safety and efficacy for consumers. Therefore, further research on green tea for human consumption is needed to broadly understand the benefits versus risks due to the impact on human health.

Keywords: Green tea; Phytochemicals; Manufactured Materials; *Camellia sinensis* (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El té verde (*Camellia sinensis*) es una bebida que presenta una importante historia de arraigo a la cultura humana, ancestralmente se le atribuyen propiedades medicinales, y en los años recientes, el interés acerca de sus beneficios en la salud se ha incrementado y está acompañado de numerosas investigaciones. Se utiliza la hoja procesada de la *Camellia sinensis*, originaria del sudeste asiático, que se prepara secando las hojas por acción del vapor (sistema japonés) o por el calentamiento (sistema chino) ^(1,2).

Se le reconocen los siguientes usos medicinales: estimulante del estado de alerta, diurético, astringente, promotor de la digestión y ayuda a mejorar los procesos mentales, además, presenta polifenoles en proporción de 20 % a 36 %, principios activos con comprobada capacidad antioxidante y potencial de beneficio cardiovascular, metabólico y neurológico ⁽³⁻⁵⁾.

Por otra parte, existe evidencia acerca de la toxicidad del té verde, la cual se encuentra relacionada con la dosis de consumo; entre los principales efectos negativos se encuentran la hepatotoxicidad, la gastritis, la diarrea, los vómitos, la cefalea, el insomnio, la taquicardia y la anemia en la gestante ^(6,7).

La determinación de los metabolitos secundarios en una planta medicinal, o en productos comerciales a base de estas, se puede realizar mediante la marcha fitoquímica, que permite corroborar la presencia cualitativa de alcaloides, flavonoides, fenoles, taninos, entre otros ⁽⁸⁾; por otra parte, reconocer la estructura química y la cantidad de estos compuestos requiere de técnicas basadas en espectrofotometría, cromatografía de alta performance y la resonancia magnética ⁽⁹⁾. Es importante reconocer el perfil químico de la planta, debido a que permite inferir y predecir sus propiedades biológicas ⁽⁹⁾.

Con respecto a la venta de productos comerciales a base de plantas medicinales, estos se ciñen a las pautas del proceso de manufactura de productos de expendio formal, según el

capítulo V de la Ley General de Salud (1997), artículos 88, 89 y 91. Se señala que un alimento y/o bebida apto para el consumo es aquel que va a cumplir con las características establecidas por las normas sanitarias y de calidad, aprobadas por la autoridad de salud a nivel nacional, y que el producto solo debe expendirse previo registro sanitario y estar sujeto a vigilancia higiénica y sanitaria, en protección a la salud ⁽¹⁰⁾.

Los productos medicinales de expendio formal –con registro sanitario en el Perú– deben llegar al usuario bajo estándares de calidad, seguridad y eficacia, en especial aquellos comercializados bajo el precepto de ser beneficiosos para la salud. Esta investigación presenta el perfil fitoquímico y de manufactura de tres muestras de té verde de expendio formal procedentes de Lima-Perú.

EL ESTUDIO

Estudio de tipo descriptivo y comparativo, que se realizó en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Se estudiaron tres muestras de té verde, que se recolectaron mediante un muestreo no probabilístico y por conveniencia. El periodo de colecta fue durante el mes de abril de 2017.

Se catalogó como venta de expendio formal, de acuerdo con los siguientes criterios:

- Venta en un centro comercial con licencia de funcionamiento: supermercado, tienda, botica u otros.
- Cuenta con registro sanitario.
- Cuenta con envasado.

Para la muestra de té verde, se obtuvieron tres marcas de un supermercado del distrito de Jesús María, provincia de Lima, y se catalogaron como marca “A”, “B” y “C”.

En cuanto a las características de manufactura de los productos, se consideró la presencia versus la ausencia de

datos en los impresos de los empaques, de acuerdo con lo estipulado en el artículo 91 del capítulo V de la Ley General de Salud ⁽¹⁰⁾, el artículo 114 del título VIII del Reglamento sobre Vigilancia y Control Sanitario de Alimentos y Bebidas (aprobado mediante Decreto Supremo N.º 007-98-SA) ⁽¹¹⁾ y el artículo 116 del Título VIII del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines (aprobando mediante Decreto Supremo N.º 010-97-SA) ⁽¹²⁾. De acuerdo con ello, la lista fue la siguiente:

- Nombre comercial del producto.
- Nombre vulgar del producto.
- Nombre científico del producto.
- Fecha de envasado.
- Fecha de vencimiento.
- Número de lote.
- Número de registro sanitario.
- Información nutricional.
- Uso recomendado.
- Precauciones.
- Otros (adecuado sellado, información de uso medicinal, información de metabolitos secundarios).

La marcha fitoquímica se realizó empleando el método de cribado fitoquímico (marcha fitoquímica) descrito por Trease & Evans en 1989 ⁽¹³⁻¹⁵⁾. El primer paso fue obtener los metabolitos secundarios mediante exposición de la muestra a solvente hidroalcohólico y maceración por una semana. A continuación, se expuso el extracto a los siguientes reactivos químicos:

- Prueba de Shinoda para determinar flavonoides. Se toma 1 ml de la solución problema y se adiciona una pequeña cinta de magnesio, 10 gotas de HCl concentrado y se agita bien. La aparición de una coloración rosada hasta rojo cereza o precipitado rojo hasta anaranjado indica una reacción positiva.
- Prueba de Dragendorff para determinar alcaloides. La solución problema se coloca en papel filtro, luego se rocía el reactivo de Dragendorff. La reacción positiva es la formación de un halo color marrón o un precipitado naranja.
- Prueba de cloruro férrico al 5 % para determinar fenoles. Se toma 1 ml de la solución problema y se añaden dos gotas de solución de tricloruro férrico (FeCl₃ al 1 %).

La aparición de un color verde, azul o negro indica una prueba positiva.

- Prueba de gelatina al 10 % para determinar taninos. Se toma 1 ml de la solución problema y se adicionan cinco gotas de reactivo de gelatina a la muestra sin calentar, para que no ocurra la desnaturalización de la gelatina. Luego, se añaden cinco gotas de NaCl al 5 % para hacer más visible la reacción, después se deja reposar unos minutos. La reacción positiva da un precipitado blanquecino o turbidez.

La reacción química se expresó en cambios colorimétricos de la solución, y se describen cualitativamente como presencia abundante (+++), moderada (++) , leve (+) o ausencia (-) del metabolito secundario.

Asimismo, los resultados de este estudio se contrastaron con los resultados de dos estudios de marcha fitoquímica de *Camellia sinensis* de muestras cultivadas, colectadas e identificadas taxonómicamente, procedentes de Cuzco-Perú ⁽¹⁶⁾ y de Kano-Nigeria ⁽¹⁷⁾.

Los resultados que se obtuvieron se recolectaron en una ficha *ad hoc* y se presentan de forma descriptiva en una tabla.

RESULTADOS

Entre las muestras de expendio formal de té verde (*Camellia sinensis*), se pudo demostrar una presencia homogénea de flavonoides, alcaloides y fenoles, pero heterogénea de taninos, donde su presencia es moderada en las muestras B y C, y leve en la muestra A (Tabla 1).

Por el contrario, en las muestras referenciadas e identificadas por taxonomía de Cuzco y de Kano, se observa que la presencia de fenoles y flavonoides fue menor para las muestras de expendio formal.

En la revisión de las características de manufactura, se observó heterogeneidad en los datos referidos a los metabolitos secundarios y en los motivos de uso medicinal que vierten promoción de uso medicinal de manera directa e indirecta (Tabla 1).

Perfil fitoquímico y de manufactura de una muestra de té verde de expendio formal en Lima - Perú

Tabla 1. Comparación de la marcha fitoquímica y de características de manufactura de muestras de té verde (*Camellia sinensis*) de venta formal

	Muestras de este estudio			Muestras de referencia	
	"A"	"B"	"C"	Cuzco, Perú	Kano, Nigeria
Fitoquímica					
Flavonoides	++	++	++	+++	+++
Alcaloides	+	+	+	+	+
Fenoles	+	+	+	+++	++
Taninos	+	++	++	++	-
Manufactura					
Nombre vulgar del producto	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Nombre científico del producto	Sí	Sí	No	NC	NC
Adecuado sellado	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Fecha de envasado	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Registro sanitario	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Fecha de vencimiento	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Número de lote	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Información de nutrición	Sí	Sí	Sí	NC	NC
Uso medicinal	Sí †	No	Sí ‡	NC	NC
Metabolitos secundarios	No	Sí*	Sí*	NC	NC

Fitoquímica, leyenda: (+++) presencia abundante; (++) presencia moderada; (+) presencia leve; (-) ausencia.

Manufactura, leyenda: (†) para prevención y tratamiento, por tener acción hipolipemiente, antihipertensiva, hipoglucémica y adelgazante; (‡) para prevención y tratamiento, por tener acción adelgazante, hipolipemiente y antihipertensiva; (*) presencia de metabolitos secundarios tales como flavonoides, alcaloides, taninos y fenoles. NC = no corresponde/no evaluado.

DISCUSIÓN

La medicina tradicional atribuye al té verde varios usos medicinales, entre los principales, mejorar el estado de alerta, los síntomas digestivos, la cefalea, y promover la pérdida de peso. Por otro lado, existen estudios de laboratorio de las propiedades de la *Camellia sinensis* que corroboran el estímulo que produce al sistema nervioso central, tales como el efecto ergogénico y el efecto secretagogo gástrico, también la acción hipolipemiente, antiagregante, angioprotectora, antiinflamatoria y antioxidante, así como el efecto antibacteriano. Asimismo, un estudio de tipo metaanálisis reporta que en humanos puede beneficiar reduciendo factores de riesgo cardiovascular, como la glicemia y los lípidos ^(1,2,4,5,7).

En contraste, los estudios de laboratorio de exposiciones agudas y subagudas, en rango de dosis de 2000 a 2500 mg/kg de extracto de té verde, no demuestran los efectos tóxicos o letales, por lo que serían considerados adecuados para el uso alimentario; sin embargo, existen estudios en humanos que refieren una asociación probable del consumo de la *Camelia sinensis* con eventos de toxicidad hepática, que se relacionarían con el exceso de estrés oxidativo en el órgano diana ^(1,6,16, 18).

Las propiedades o efectos biológicos descritos para el té verde se sustentan en la presencia de sus metabolitos secundarios, tales como alcaloides, flavonoides, fenoles u otros ⁽¹⁻³⁾, y a pesar de la normatividad peruana, para el otorgamiento del registro sanitario alimentario a las muestras de este estudio, no es necesario contar con una marcha fitoquímica ^(11,12,19), pues esta se corroboró en las etiquetas de dos muestras de expendio formal, en las que se reportan los principios activos. Además, por la marcha fitoquímica realizada en este estudio, se observó la presencia de compuestos fitoquímicos con distribución heterogénea, y, en menor proporción, en relación a las muestras referenciales de Cuzco y Kano; igualmente, se ha reportado para productos de venta formal de plantas peruanas como la muña y la maca ^(20,21). Así, esta realidad es contraria al precepto de calidad, estandarización, regulación y vigilancia, además, podría reflejarse en la variabilidad de los posibles efectos beneficiosos o adversos de esta bebida medicinal alimentaria.

Por otra parte, como se corrobora en este estudio, el té se expende de manera formal, como una bebida doméstica (producto alimentario o suplemento dietético), y con indicaciones en sus etiquetas y envasado, para uso medicinal,

lo cual contradice a la Ley General de Salud⁽¹⁰⁾, que consigna lo siguiente: “las plantas medicinales que se ofrezcan sin referencias a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, pueden comercializarse libremente”; asimismo, en la misma ley se consigna lo siguiente: “la venta de una planta medicinal como producto medicinal requiere lineamientos más rigurosos y la venta de estos productos debe ser realizada por un personal que cumpla con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas, entre los requerimientos para este caso, son la marcha fitoquímica, identificación taxonómica, estudios de toxicidad, y estudios clínicos de eficacia”. Esto último se refrenda en la Ley De Los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos sanitarios⁽²²⁾, en la que se consigna lo siguiente: a) “La comercialización de medicamentos herbarios, sus preparados obtenidos en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimiento o cualquier otra preparación galénica con finalidad terapéutica, en la condición de fórmulas magistrales, preparados oficinales o medicamentos se sujeta a los requisitos y condiciones que establece el reglamento respectivo”; y b) “Las plantas medicinales de uso tradicional y otros recursos de origen natural de uso medicinal que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas pueden comercializarse sin registro sanitario”.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce y promueve el uso racional de los productos procedentes de la medicina tradicional, y plantea estrategias claras y directas, entre estas, la de reglamentar, regular y vigilar a la medicina tradicional, con el fin de aprovecharla al máximo, en beneficio de la salud de las personas^(23,24). Los resultados de este estudio, aunque presentan limitaciones, como el tamaño de la muestra, la omisión de la identificación cuantitativa de los principios activos y de la identificación taxonómica, muestra contradicciones con la normatividad peruana y con las recomendaciones de la OMS, hechos que deben alertar a las autoridades, en un trabajo más prolífico, en favor y protección de la salud humana y del consumidor.

En conclusión, se observó un perfil fitoquímico heterogéneo de taninos en las muestras estudiadas, y, en contraste, el perfil fue homogéneo para alcaloides, flavonoides y fenoles. Asimismo, se reporta transgresión de manufactura en las muestras estudiadas, de acuerdo con la normatividad nacional.

Agradecimientos: A las autoridades de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, por las licencias brindadas. A los docentes y técnicos del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la FMH-USMP, por el soporte académico, científico y técnico.

Contribuciones del autor: EMM, ASG y SRM conceptualizaron, planificaron y diseñaron el estudio,

realizaron una búsqueda bibliográfica, planificaron el flujo de trabajo del estudio, dirigieron la gestión de datos, analizaron los datos estadísticos, prepararon las tablas y cifras, interpretaron los datos, redactaron el primer borrador del manuscrito y revisaron críticamente el manuscrito. Asimismo, KYA y BMH participaron en el diseño del estudio, realizaron una búsqueda bibliográfica, participaron en la redacción del segundo borrador del manuscrito y revisaron críticamente el manuscrito. Por otro lado, KCY y EMM participaron en la recolección de datos y en la revisión crítica del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: Los autores y el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green tea (*Camellia sinensis*): A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Molecules* [Internet]. 2022;27(12):3909.
2. Tang G-Y, Meng X, Gan R-Y, Zhao C-N, Liu Q, Feng Y-B, et al. Health functions and related molecular mechanisms of tea components: An update review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(24):6196.
3. Olson KR, Briggs A, Devireddy M, Iovino NA, Skora NC, Whelan J, et al. Green tea polyphenolic antioxidants oxidize hydrogen sulfide to thiosulfate and polysulfides: A possible new mechanism underpinning their biological action. *Redox Biol* [Internet]. 2020;37(101731).
4. Zamani M, Kelishadi MR, Ashtary-Larky D, Amirani N, Goudarzi K, Torki IA, et al. The effects of green tea supplementation on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* [Internet]. 2023;9:1084455.
5. Unno K, Nakamura Y. Green tea suppresses brain aging. *Molecules* [Internet]. 2021;26(16):4897.
6. Oketch-Rabah HA, Roe AL, Rider CV, Bonkovsky HL, Giancaspro GI, Navarro V, et al. United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts. *Toxicol Rep* [Internet]. 2020;7:386-402.
7. Abiri B, Amini S, Hejazi M, Hosseini F, Zarghi A, Abbaspour F, et al. Tea's anti-obesity properties, cardiometabolic health-promoting potentials, bioactive compounds, and adverse effects: A review focusing on white and green teas. *Food Sci Nutr* [Internet]. 2023;11(10):5818-36.
8. Nortjie E, Basitere M, Moyo D, Nyamukamba P. Extraction methods, quantitative and qualitative phytochemical screening of medicinal plants for antimicrobial textiles: A review. *Plants* [Internet]. 2022;11(15):2011.
9. Kumar A, Nirmal, Kumar M, Jose A, Tomer V, Oz E, et al. Major phytochemicals: Recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules* [Internet]. 2023;28(2):887.
10. Congreso de la República del Perú. Ley No. 26842 sobre la Ley General de la Salud [Internet]. Diario Oficial el Peruano; 1977. Disponible en: https://www.insm.gob.pe/departamentos/emergencia/archivos/ley_general_salud.pdf
11. DIGESA. Decreto Supremo N° 007-98-SA. Reglamento sobre vigilancia y control sanitario de alimentos y bebidas [Internet]. DIGESA; 1998.

Perfil fitoquímico y de manufactura de una muestra de té verde de expendio formal en Lima - Perú

Disponible en: http://www.digesa.minsa.gob.pe/NormasLegales/Normas/DS007_98.pdf

12. DIGESA. Decreto Supremo N° 010-97-SA. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines [Internet]. Diario el Peruano, 1997. Disponible en: http://www.digesa.minsa.gob.pe/NormasLegales/Normas/DS007_98.pdf
13. Kumar A, Nirmal, Kumar M, Jose A, Tomer V, Oz E, et al. Major phytochemicals: Recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules* [Internet]. 2023;28(2):887.
14. Nortjie E, Basitere M, Moyo D, Nyamukamba P. Extraction methods, quantitative and qualitative phytochemical screening of medicinal plants for antimicrobial textiles: A review. *Plants* [Internet]. 2022;11(15):2011.
15. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=N36g2Q0ccXkC&printsec=frontcover&#v=onepage&q&f=false>
16. Palacios Hoyos MF, Pamucena Vargas JE. Efecto antibacteriano del extracto hidroalcohólico de hojas secas de *Camellia sinensis* L. (te verde) en cultivos de *Cutibacterium acnes* (Acné Vulgaris), in vitro [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Inca Garcilazo De La Vega; 2019. Recuperado a partir de: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/5053>
17. Lawal TA, Ononamadu CJ, Okonkwo EK, Adedoyin HJ, Shettima ML, Muhammad IU, et al. In vitro and in vivo hypoglycaemic effect of *camellia sinensis* on alpha glucosidase activity and glycaemic index of white bread. *Applied Food Research* [Internet]. 2022;2(1):100037.
18. Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Regan KS, Radovsky AE, Beck MJ, Morita O, et al. 28-Day oral (gavage) toxicity studies of green tea catechins prepared for beverages in rats. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2008;46(3):978-89.
19. DIGESA. Texto Único de Procedimientos Administrativos - (TUPA). Procedimiento Registro Sanitario de Alimentos de Consumo Humano [Internet]. Disponible en: <http://www.digesa.minsa.gob.pe/expedientes/detalles.aspx?id=28>
20. Pauer Pucurimay D, Park JS, Roca Moscoso M, Salazar Granara A. Diferencias en la presencia de alcaloides y fenoles de cinco muestras de muña de expendio informal procedentes de mercados populares en Lima - Perú. *Horiz Med* [Internet]. 2018;18(3):25-9.
21. Palma-Gutiérrez E, Prado-Bravo C, Loja-Herrera B, Salazar-Granara A. Características fitoquímicas de muestras comerciales de maca en tres regiones de Perú. *CIMEL* [Internet]. 2012;17(2):89-93.
22. Congreso de la República del Perú. Ley No. 29459. Ley De Los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos sanitarios. Diario Oficial el Peruano; 2009. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/2813441-29459>
23. Tácuna-Calderón A, Moncada-Mapelli E, Lens-Sardón L, Huaccho-Rojas J, Gamarra-Castillo F, Salazar-Granara A. Estrategias de la Organización Mundial de la Salud en Medicina Tradicional y Reconocimiento de Sistemas de Medicina Tradicional. *Rev Cuerpo Med HNAAA* [Internet]. 2020;13(1):101-2.
24. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023 [Internet]. Ginebra: OMS; 2013. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf.

Correspondencia:

Alberto Alcibiades Salazar Granara

Dirección: Av. El Corregidor 1531, Las Viñas, La Molina, Lima-Perú.

Teléfono: 51 3652300, anexo 151

Correo electrónico: asalazarg@usmp.pe

Recibido: 5 de julio de 2023

Evaluado: 18 de julio de 2023

Aprobado: 05 de mayo de 2024

© 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 iD

Enrique Moncada-Mapelli

<https://orcid.org/0000-0002-2297-0695>

Kristel Yañez-Agapito

<https://orcid.org/0000-0002-1465-8175>

Brenda Milla-Huerta

<https://orcid.org/0000-0001-7737-1350>

Stephany Rojas-Monge

<https://orcid.org/0000-0002-3990-2162>

Kiomi Cerda-Yupanqui

<https://orcid.org/0000-0003-1572-6085>

Alberto Salazar-Granara

<https://orcid.org/0000-0003-1996-3176>

Síndrome Cloves vs. síndrome de Klippel-Trenaunay: reporte de caso

López-García Diana ¹; Carbajal-Hernandez Ernesto Julian ²; López-Bernal Carlos Alberto ²; Tapia-Venancio Maricarmen ¹; García-Galicia Arturo* ¹; Montiel-Jarquín Álvaro José ¹; Bertado-Ramírez Nancy Rosalía ¹; Loria-Castellanos Jorge ³; Bautista-Soto Edgar ¹

RESUMEN

Las malformaciones vasculares representan un heterogéneo espectro de lesiones que suelen presentarse como un reto diagnóstico y terapéutico, por lo cual se requiere de un alto índice de sospecha clínica para llegar al diagnóstico definitivo. El síndrome Cloves es un trastorno de sobrecrecimiento poco común y de etiología genética asociada a una mutación somática activadora de PIK3CA, que forma parte de la vía de señalización intracelular PI3K-Akt-mTOR. Clínicamente, se caracteriza por un sobrecrecimiento lipomatoso congénito de cualquier parte del cuerpo (principalmente el tórax), acompañado de malformaciones vasculares y linfáticas, nevus epidermal y anomalías estructurales del sistema óseo como escoliosis y alteraciones de la columna vertebral. Actualmente el pilar terapéutico de este síndrome es la terapia con rapamicina, un inhibidor de la vía mTOR. Por su parte, el síndrome de Klippel-Trenaunay, de igual manera, es una afección vascular compleja asociada al sobrecrecimiento, resultado de mutaciones somáticas en el gen PIK3CA con presencia de traslocaciones cromosómicas y alteraciones en el gen vascular VG5Q. Como características clínicas, posee una tríada clásica compuesta por hemihipertrofia de los tejidos blandos y los huesos de una extremidad, hemangiomas cutáneos y várices en posiciones anatómicamente anormales. Las principales características distintivas de este síndrome residen en la presencia de anomalías vasculares de tipo lento, desprovistas de fístulas arteriovenosas significativas, en comparación con el síndrome Cloves. En ambos casos, la presencia de características clínicas coincidentes relacionadas con los síndromes de sobrecrecimiento con alteraciones en el gen PIK3CA pone en manifiesto el reto de un diagnóstico certero.

Palabras clave: Malformaciones Vasculares; Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber; Hemangioma; Lipodistrofia (Fuente: DeCS BIREME).

Cloves syndrome vs. Klippel-Trenaunay syndrome: a case report

ABSTRACT

Vascular malformations represent a heterogeneous spectrum of lesions that often present a diagnostic and therapeutic challenge, thus requiring a high index of clinical suspicion to reach a definitive diagnosis. Cloves syndrome is a rare overgrowth disorder of genetic etiology associated with a somatic activating mutation in PIK3CA, which is part of the PI3K-Akt-mTOR intracellular signaling pathway. Clinically, it is characterized by congenital lipomatous overgrowth of any part of the body (mainly the thorax), accompanied by vascular and lymphatic malformations, epidermal nevi and structural abnormalities of the skeletal system such as scoliosis and alterations in the spine. The current therapeutic cornerstone for this syndrome is therapy with rapamycin, an mTOR pathway inhibitor. On the other hand, Klippel-Trenaunay syndrome is a complex vascular condition associated with overgrowth due to somatic mutations in the PIK3CA gene, along with chromosomal translocations and alterations in the VG5Q vascular gene. It is clinically characterized by a classic triad consisting of hemihypertrophy of the soft tissues and bones of an extremity, cutaneous hemangiomas, and varicose veins in anatomically abnormal positions. The main distinguishing characteristics of this syndrome are the presence of slow-type vascular anomalies without significant arteriovenous fistulas compared to Cloves syndrome. In both cases, the presence of overlapping clinical characteristics related to overgrowth syndromes with alterations in the PIK3CA gene highlights the challenge of an accurate diagnosis.

Keywords: Vascular Malformations; Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome; Hemangioma; Lipodystrophy (Source: MeSH NLM).

1 Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”, Dirección de Educación e Investigación en salud. H. Puebla de Zaragoza, México.

2 Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”, Servicio de Cirugía General. H. Puebla de Zaragoza, México.

3 Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Proyectos Especiales en Salud del Instituto Mexicano del Seguro. Ciudad de México, México.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

El término “Cloves” se refiere a un sobrecrecimiento lipomatoso congénito, acompañado de malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis y anomalías esquelético-espinales ⁽¹⁾. Este acrónimo proviene del inglés *Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformations Epidermal nevi, Skeletal/Scoliosis/Spinal abnormalities* ⁽²⁾. Por su parte, el síndrome de Klippel-Trenaunay se presenta cuando las malformaciones vasculares son en la piel y existe hipertrofia de tejidos blandos y óseos que afecta a una extremidad, con mayor frecuencia a las inferiores, así como presentación de la tríada de manchas de vino de Oporto: venas varicosas, hipertrofia ósea y de tejidos blandos ⁽³⁾.

Estas dos presentaciones clínicas son secundarias a una mutación en mosaico heterocigótica en el gen que codifica la subunidad catalítica alfa de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PIK3CA), que ocurre de manera temprana en el desarrollo embrionario. Esta mutación es resultado de una hiperactivación de la vía de señalización, que conduce a un crecimiento anormal de los tejidos, células epiteliales y mesenquimales ⁽⁴⁾. Ello provoca anomalías de las extremidades como sindactilia, polidactilia e hipertrofia (difícil de notar en el recién nacido) ⁽⁵⁾.

El diagnóstico confirmatorio es mediante la identificación de la mutación en mosaico de PIK3CA en el tejido proporcionado, sin realizar un cultivo previo, mediante una secuenciación profunda ⁽⁶⁾.

El tratamiento de ambos síndromes debe ser multidisciplinario por lo que tienen que intervenir dermatólogos, genetistas, angiólogos, radiólogos, cirujanos y cirujanos pediatras ⁽⁶⁾. Este se basa en el control de los brotes inflamatorios y de las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas superficiales de los angioqueratomas, así como la intervención quirúrgica de reducción en caso de hipertrofia ⁽⁷⁾. Lo recomendable es realizar un examen clínico anual o frecuente debido a la evolución de las manifestaciones.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 29 años, originaria del estado de Puebla, inicia su padecimiento actual en el año de 1996, caracterizado por un aumento de volumen en la región glútea y la pantorrilla izquierdas. Refiere la

realización de resección de sendas angiodisplasias, que incluyó una lesión colorrectal con colostomía y posterior restitución del tránsito intestinal a los seis meses. No presenta récord quirúrgico ni estudio histopatológico.

En el 2008, presentó síndrome anémico, sangrado del tubo digestivo bajo y dolor en el flanco izquierdo, por lo que ameritó múltiples transfusiones. Se le realizaron estudios de imagen, reportando angiodisplasias en la región rectosigmoidea, el útero, el cérvix, la vulva y la región abdominal anterior, así como quistes en el riñón, el mesenterio y el bazo. Se le realizó angioembolización.

En el 2014, se le practicó una colonoscopia, con hallazgos de ectasia venosa en el ciego y el colon izquierdo, proctocolitis infecciosa versus inflamatoria. En noviembre de ese año, se realizó un ultrasonido pélvico que reportó hemangioma de cérvix y útero con compromiso de las paredes vaginales. Una nueva colonoscopia encontró ectasia vascular extensa en el recto y el sigmoideas con presencia de várices; se aplicó argón plasma e inyección de policocanol.

En 2015, una resonancia magnética abdominal evidenció hemalinfangioma del piso pélvico con extensión a región glútea, muslo y tejidos blandos del pubis. En agosto, otra resonancia reportó un tumor vascular dependiente del glúteo izquierdo. Se realizó una cirugía con disección por planos hasta la cavidad pélvica a parametrios debido a una lesión desplazante de útero, vejiga y recto, y se expandió hasta el tejido celular subcutáneo anterior del abdomen. La arteriografía de control reportó cambios posquirúrgicos con ectasia del tronco venoso iliaco interno izquierdo, sin evidencias de hemolinfangioma residual.

En el 2017, presentó hemorroides de grado I, y la colonoscopia encontró angiodisplasia en el recto asociada a hemangioma; se aplicó argón plasma y se obtuvo un resultado satisfactorio. Luego de un mes, una nueva colonoscopia reportó ectasia en el recto con mucosa irregular, cambios por probable hemangioma. Se le realizó una resonancia magnética abdominal en plano sagital con contraste, en la que se apreció una imagen de la pared colorrectal con hiperintensidades compatibles con material de angioembolización por antecedente de hemangioma, columna lumbar con rectificación de lordosis e imágenes heterogéneas en región pélvica compatibles con secuelas de malformaciones arteriovenosas embolizadas previamente (Figuras 1a y 1b).

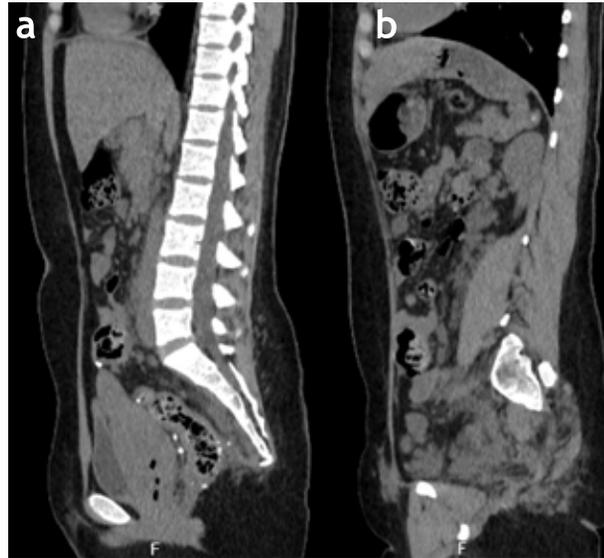


Figura 1. Resonancia magnética abdominal en plano sagital con contraste. 1a) Pared colorrectal con angioembolizaciones y columna lumbar con lordosis. 1b) Imágenes heterogéneas en región pélvica por secuelas de malformaciones.

En el 2020, una angiotomografía reportó incremento del calibre proximal de la vena porta, esplenomegalía secundaria a quistes complejos múltiples y granulomas en el hueco pélvico. La radiografía de cráneo y columna mostró hiperostosis, escoliosis y cuerpos vertebrales anchos compatibles con megalospondilodisplasia.

En el 2021, presentó nuevamente dolor en el flanco izquierdo, por lo que se le realizó una esplenectomía abierta, reportando bazo multiquistico, el mayor de 2 cm por 1,5 cm, con patrón vascular clásico, bazo accesorio quístico en la cola del páncreas. Histopatología diagnosticó hemolinfangioma cavernoso que sustituye al 90 % del parénquima esplénico. En el servicio de genética se realizó el diagnóstico de síndrome Cloves.

En 2022 se le realizó una tomografía, la cual reportó múltiples nódulos en la cavidad abdominal, retroperitoneal y el hueco pélvico; requirió medio de contraste por proceso inflamatorio en el recto, hallándose múltiples granulomas en el hueco pélvico y la pared rectal.

Actualmente, la paciente se encuentra bajo seguimiento de datos de sangrado del tubo digestivo con colonoscopias periódicas, por parte del servicio de coloproctología, y tratamiento médico a base de mesalazina y medidas higiénico-dietéticas. Presenta hemorroides de tipo I, angiodisplasias en el recto y en el pie, en el cuarto orjejo (Figuras 2a y 2b).



Figura 2. Presentación clínica. 2a) Crecimiento lipomatoso. 2b) Petequias en la región plantar y el cuarto orjejo; manchas de vino de Oporto en la región plantar.

DISCUSIÓN

Ambos síndromes comparten similitudes tanto en la presentación clínica como en la mutación del gen PIK3CA, por ende, representan un desafío para el diagnóstico y el tratamiento, por lo que requieren atención multidisciplinaria ⁽⁸⁾.

Como se mencionó, el síndrome de Klippel-Trenaunay es la combinación de malformaciones vasculares que afectan al tejido de alguna extremidad inferior ⁽⁹⁾. La similitud con el síndrome Cloves los vuelve un reto diagnóstico, pues ambos presentan sobrecrecimiento vascular, malformaciones venosas y linfáticas, crecimiento excesivo y deformidad de huesos o tejidos blandos, problemas funcionales, además del tromboembolismo venoso asociado ⁽⁵⁾. El diagnóstico definitivo de ambas condiciones es por detección del gen PIK3CA (presente en esta paciente), y deben buscarse intencionadamente anemia y marcadores inflamatorios, además, debe complementarse con estudios de imagen ⁽¹⁰⁾.

El síndrome Cloves raramente es no hereditario, y en el caso presentado se documentaron características concordantes como infecciones, tumores benignos y malignos, venas ectasias y anomalías de las extremidades y la columna ⁽¹¹⁾. El síndrome de Klippel-Trenaunay presenta malformaciones en placas de vino de Oporto en las extremidades (también reportadas en el caso) y caras laterales del tronco ⁽¹⁾. Además, se acompaña de tromboflebitis y falla cardíaca congestiva (entre el 20 % y el 45 % de los casos), tromboembolia pulmonar, hematuria y hemorragia gastrointestinal (entre el 4 % y el 25 % de los casos) e hipoplasia linfática (entre el 4 % y el 25 % de los casos) ⁽¹²⁾.

El diagnóstico diferencial estableció la ausencia de anomalías rotacionales por sobrecrecimiento en los miembros, propias del síndrome de Klippel-Trenaunay, y la presencia de escoliosis, correspondiente a Cloves ⁽¹⁰⁾.

El tratamiento es complejo, además de ello, no existen pautas terapéuticas bien establecidas sobre cómo llevarlo a cabo para ambos casos, solo se hace hincapié en que se debe tener un seguimiento estrecho por si algunas de las características clínicas llegaran a presentarse ⁽¹³⁾.

Contribución de los autores: LGD, CHEJ y TVM participaron en la concepción y diseño del artículo, el análisis e interpretación de los datos y la redacción del caso. LBC realizó la revisión crítica del artículo y la evaluación del paciente. GGA, MJAJ y BRNR participaron en la aprobación, edición, asesoría estadística, técnica y administrativa del presente trabajo. LCJ y BSE participaron en la revisión crítica del artículo y en la aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento:

Los autores financiaron este artículo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira J, López Gutiérrez JC, Carneiro A, Araújo A, Sousa PP, Braga S, et al. CLOVES syndrome diagnosis and treatment in an adult patient. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2021;75:533.e5-533.e9.
2. Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007;143A(24):2944-58.
3. Online Mendelian Inheritance in Man. Klippel Trenaunay Weber Syndrome [Internet]. Baltimore: OMIM; 1986. Disponible en: <https://omim.org/entry/149000?search=klippel&highlight=klippel>
4. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica [Internet]. Madrid: ECEMC; 2010. Disponible en: <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
5. Canaud G, Hammill AM, Adams D, Vikkula M, Keppler-Noreuil KM. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):306.
6. Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA- Related Overgrowth Spectrum [Internet]. Seattle: Universidad de Washington; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
7. Haute Autorité de Santé. Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale - Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay [Internet]. Francia: HAS; 2020. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226373/fr/syndromes-hypertrophiques-lies-au-gene-pik3ca-pros-sans-atteinte-cerebrale-les-syndromes-cloves-et-de-klippel-trenaunay
8. Fuster AI, Cerdà Serra P, Riera-Mestre A. Síndromes de sobrecrecimiento relacionados con PIK3CA (PROS): Conocimiento nuevo de enfermedades conocidas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021;157(10):483-8.
9. Martínez-López A, Salvador-Rodríguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sánchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019;31(6):747-53.
10. Espín G, Suntaxi L, Yambay C, Silva R, Espín L, Vázquez B. Síndrome congénito de klippel-trenaunay-Weber. Caso clínico. *Int J Morphol* [Internet]. 2020;38(6):1842-8.
11. Mares-Chiyón A, Davalos-Soria D, Alvarez-Vargas M. Síndrome de Cloves: Reporte de un caso y revisión de los diagnósticos diferenciales. *Rev argent dermatol* [Internet]. 2020;101(2):57-64.
12. Penagos Ruiz JK, Agamez-Díaz AI, Ruiz Pérez O, Palacio Conrado ZE, González Torres HJ. Síndrome de CLOVES. Primer Caso reportado en Colombia. *Pediatr* [Internet]. 2021;54(1s): 22-7.
13. St-Pierre J, Mirakhor A, Forbes N. Gastrointestinal manifestations of CLOVES syndrome. *ACG Case Rep J* [Internet]. 2023;10(5):e01050.

Correspondencia:

Arturo García Galicia

Dirección: Calle 2 Norte N° 2004, Colonia Centro Histórico

CP: 72000. Puebla, México.

Teléfono: 222194 5360

Correo electrónico: neurogarciagalicia@yahoo.com.mx

Recibido: 02 de abril de 2024
Evaluado: 18 de abril de 2024
Aprobado: 07 de mayo de 2024

© 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 iD

López-García Diana  <https://orcid.org/0009-0006-4880-1415>
Carbajal-Hernandez Ernesto Julian  <https://orcid.org/0009-0009-9860-7778>
López-Bernal Carlos Alberto  <https://orcid.org/0000-0002-3187-0899>
Tapia-Venancio Maricarmen  <https://orcid.org/0009-0006-4679-8988>
García-Galicia Arturo  <https://orcid.org/0000-0003-2535-4967>
Montiel-Jarquín Álvaro José  <https://orcid.org/0000-0003-0531-9611>
Bertado-Ramírez Nancy Rosalía  <https://orcid.org/0000-0003-1879-3152>
Loria-Castellanos Jorge  <https://orcid.org/0000-0001-9269-0034>
Bautista-Soto Edgar  <https://orcid.org/0009-0004-5175-2656>

Transmisión intradomiciliaria de la viruela del simio

Nilo Bonifacio Morales* ^{1,2,a}; Yuriko Yui Gómez ^{3,4,b}; Julio César Luque Espino ^{1,c}; Arturo Pareja Cruz ^{1,d}

RESUMEN

La viruela del simio es una enfermedad poco frecuente causada por el virus de la viruela del simio (MPXV). Este es un virus que puede ingresar al huésped a través de diferentes vías, como la orofaringe, la nasofaringe, rutas intradérmicas, entre otras. En el año 2022 se supo de un brote en el que el virus parecía tener mutaciones que le harían propagarse de manera más eficiente. Presentamos tres casos de viruela del simio en el seno de una familia de ocho miembros. El paciente 1, un hombre de 32 años, presentó una pápula debajo del ojo izquierdo, la cual fue eclosionada manualmente por su esposa; luego presentó endoftalmitis asociada a fiebre y cefalea, añadiéndose lesiones pruriginosas tipo vesiculares no dolorosas en extremidades y genitales. Finalmente, se le diagnosticó, clínicamente, infección por viruela del simio. La paciente 2, una mujer de 27 años (pareja del paciente 1), presentó lesiones vesiculares y pustulares en el tórax, las extremidades y la región anal seis días después de exposición por contacto estrecho con el paciente 1. Luego, se le adicionaron mialgias, fiebre y odinofagia, con resultado positivo a prueba molecular para MPXV. El paciente 3, un niño de ocho años, a los siete días del inicio de síntomas de la madre (paciente 2), presentó odinofagia, *tinnitus*, fiebre, adenopatía cervical y pápulas umbilicadas en el abdomen, el brazo izquierdo y el glúteo derecho, con resultado positivo a prueba molecular para MPXV. Los otros miembros de la familia no presentaron manifestaciones clínicas a pesar del contacto intrafamiliar prolongado de aproximadamente dos semanas con los pacientes, en el que compartieron áreas comunes y utensilios sin restricciones.

Palabras clave: Mpox; Antivirales; Prevención de Enfermedades (Fuente: DeCS BIREME).

Household transmission of monkeypox

ABSTRACT

Monkeypox is a rare disease caused by the monkeypox virus (MPXV). This virus can enter the host through different routes, such as the oropharynx, nasopharynx and intradermal routes, among others. In 2022, an outbreak was reported in which the virus seemed to have mutations that would make it spread more efficiently. We present three cases of monkeypox in a family of eight members. Patient 1, a 32-year-old man, presented with a papule under the left eye, which was hatched manually by his wife. He then developed endophthalmitis associated with fever and headache, in addition to non-painful vesicular pruritic lesions on the extremities and genitalia. He was eventually clinically diagnosed with monkeypox infection. Patient 2, a 27-year-old woman (wife of patient 1), presented with vesicular and pustular lesions on the chest, extremities and anal area six days after exposure through close contact with patient 1. She subsequently developed myalgia, fever and odynophagia, with a positive molecular test result for MPXV. Patient 3, an 8-year-old boy, presented with odynophagia, tinnitus, fever, cervical lymphadenopathy, and umbilicated papules on the abdomen, left arm, and right buttock seven days after the onset of symptoms in his mother (patient 2). He also tested positive for MPXV on a molecular test. The other family members did not present clinical manifestations despite being in intrafamilial contact with the patients for approximately two weeks, during which they shared common areas and utensils without restrictions.

Keywords: Mpox; Antiviral Agents; Disease Prevention (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Centro de Investigación de Virología. Lima, Perú.

2 Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.

3 Diris Lima Centro - Minsa. Lima, Perú.

4 Clínica Good Hope. Lima, Perú.

^a Maestro en Epidemiología; ^b médico cirujano; ^c maestro en Investigación Clínica; ^d doctor en Medicina.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

El virus de la viruela del simio (MPXV) es el *Orthopoxvirus* que ha afectado a los humanos de manera más notable después de la erradicación de la viruela ⁽¹⁾, y es el causante de esta enfermedad zoonótica ⁽²⁾. Esta se caracteriza por ser poco frecuente, con signos y síntomas similares a los de viruela, pero en una forma más leve y con una mortalidad más baja ⁽³⁾.

En el siglo XX, la viruela del simio era una enfermedad confinada principalmente al continente africano. Sin embargo, en el presente siglo ha aumentado el número de casos y la extensión geográfica de la enfermedad. El brote en varios países, desde mayo del 2022, ha cobrado relevancia, pues cuenta con un inusual número elevado de casos y con la ausencia de vínculos directos con países endémicos, lo que ha causado preocupación debido a un posible cambio en el patrón de transmisión ⁽⁴⁾.

Filogenéticamente, el virus tiene dos clados. Uno surgió en África occidental y el otro en la cuenca del Congo de África central ⁽⁵⁾. Las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad causada por los dos clados son diferentes. El de la cuenca del Congo tiene una tasa de letalidad de hasta el 10 %, mientras que el de África occidental es de solo el 1 %, siendo los más afectados los pacientes con coinfección por el VIH ⁽³⁾.

El primer caso de transmisión de animal a humano se reportó en 1970 en la República Democrática del Congo ⁽⁵⁾. Luego, se reportaron seis casos en humanos en otros países como Liberia, Nigeria y Sierra Leona, entre 1970 y 1971. En Nigeria, el primer caso índice se registró en 1971, y se reportaron diez casos entre 1971 y 1978. Desde entonces, hasta la actualidad, se han confirmado varios miles de casos humanos en diferentes países ⁽²⁾, relacionados fundamentalmente con viajes internacionales o con importaciones de animales africanos. Ha sido interesante notar que el virus aislado del brote del 2022 parece tener más mutaciones, lo cual evidenciaría una evolución viral para propagarse más eficientemente ⁽⁵⁾.

Los dos posibles medios de transmisión del MPXV son la transmisión animal-humano y la transmisión humano-humano ⁽²⁾. La primera ocurre a través de rasguños, mordeduras, preparación de carne de animales silvestres o contacto con fluidos corporales o material lesionado; la segunda se da por medio de gotitas respiratorias grandes, estornudos, tos, etc. Las gotitas respiratorias no viajan mucha distancia, por lo que es necesario un contacto prolongado cara a cara para que se produzca la transmisión. Otras formas de transmisión entre humanos son el contacto directo con la lesión viral y los fluidos corporales y el contacto indirecto con materiales infectados como la ropa o la

ropa de cama; luego, el virus se replica rápidamente en el sitio de inoculación y se propaga a los ganglios linfáticos adyacentes. La transmisión de madre a hijo también puede ocurrir a través de la placenta (viruela del simio congénita), por el contacto cercano durante y después del nacimiento. Aunque se necesita un contacto físico cercano para la transmisión de la viruela del simio, no está del todo claro si el virus puede transmitirse por vía sexual ⁽⁵⁾.

Aunque el virus de la viruela y el MPXV producen enfermedades clínicas similares, difieren en la mortalidad resultante. Asimismo, el MPXV tiene una tasa bastante menor de transmisión de persona a persona, lo que ayuda a explicar el potencial epidémico de un virus y no del otro. Si bien aún no se esclarecen las causas del aumento de la tasa de transmisión de persona a persona durante este último brote, algunos estudios sugieren que, a medida que disminuye la cantidad de personas inmunizadas con la vacuna contra la viruela por protección cruzada, incrementa el riesgo de infección por viruela del simio ⁽⁶⁾. Tampoco es un dato mínimo que, en el brote reciente, la mayoría de los casos fueron entre hombres jóvenes que tuvieron sexo con hombres con lesiones genitales, lo cual puede constituir un contacto cercano, además de ello, evidentemente, no estaban inmunizados contra la viruela ⁽³⁾.

El período de incubación del MPXV es de doce días. La eliminación viral a través de las heces es otra fuente potencial de transmisión del virus. Asimismo, existe evidencia que indica que los miembros del hogar o quienes cuidan a un paciente con viruela del simio corren un mayor riesgo de contraer una infección; sin embargo, es menos eficiente que la observada en la viruela ⁽⁷⁾. Del mismo modo, las personas que se exponen a animales de casa muertos, los amantes de las mascotas, el personal de las instalaciones de cría de animales y los contactos directos de los pacientes con MPXV pueden estar en alto riesgo ⁽³⁾.

La viruela del simio comienza con síntomas que incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, dolores musculares y fatiga. Estos reflejan una forma más leve de viruela, con la diferencia de que la infección por MPXV causa linfadenopatía. El período de incubación del MPXV suele ser de siete a catorce días, pero puede demorar hasta 21. Tras la aparición de la fiebre, la persona infectada desarrolla una erupción en la cara, seguida de diseminación a otras partes del cuerpo. Las lesiones comienzan dentro de la orofaringe y luego aparecen en todo el cuerpo. Los anticuerpos séricos se detectan alrededor de dos semanas después de la exposición, y la tasa de mortalidad oscila entre el 1 % y el 10 %, dependiendo de la cepa infectante y la disponibilidad de atención médica moderna ⁽⁵⁾.

El proceso de infección por MPXV se divide principalmente en dos fases: la fase prodrómica (que dura entre cero y dos días), caracterizada por la presencia de fiebre,

fatiga, dolor de cabeza intenso, linfadenopatía y dolores musculares; y la fase de erupción (que dura entre siete y veintidós días), que aparece dentro de uno a cinco días después de la fiebre, pudiendo ser contagiosa cuando la erupción se concentra en la cara y las extremidades. La erupción dura alrededor de dos a cuatro semanas y evoluciona de placa a pápulas, ampollas, pústulas y costras, y luego se desprende. Los pacientes a menudo presentan linfadenopatía, principalmente en la ingle. La viruela del simio es una enfermedad autolimitada, y su gravedad se relaciona con el grado de exposición al virus, las condiciones de salud del paciente y la naturaleza de sus complicaciones. Los casos graves ocurren con mayor frecuencia en niños y también conducen a la muerte, con una tasa de letalidad de 1 % a 10 %⁽³⁾.

Las pruebas de diagnóstico son cruciales para determinar la presencia de una infección por MPXV. Actualmente, con el avance tecnológico, se realizan varias pruebas significativas, como cultivo y aislamiento viral, inmunohistoquímica, la visualización mediante microscopía electrónica, pruebas serológicas y pruebas PCR convencionales y en tiempo real (qPCR), cada una con diferentes tipos de muestras. La fuente principal de alta carga viral se encuentra en los exudados cutáneos, raspado o la costra de la lesión; por otro lado, la sangre, en particular, tiene baja carga viral^(8,9).

En el cultivo/aislamiento viral, la muestra es cultivada en condiciones asépticas para aislar al virus vivo, lo cual permite la categorización precisa de las partículas virales y el reconocimiento del efecto viral en las células. La microscopía electrónica permite la visualización y caracterización física convencional de los *Orthopoxvirus* mediante tinción negativa; por otro lado, con la prueba de inmunohistoquímica se detectan antígenos específicos de estos en las muestras de biopsia. La prueba de serología (anti-ortopoxvirus Ig G, Ig M), mediante ensayos de inmunofluorescencia o neutralización, mide anticuerpos contra los *Orthopoxvirus*. Cabe resaltar que es necesario revisar si el paciente se ha vacunado recientemente, pues ello interfiere con estas pruebas serológicas. Por otro lado, las pruebas PCR convencionales y la qPCR detectan secuencias específicas de ADN viral, las cuales son exclusivas para la confirmación del diagnóstico de MPXV. Es importante mencionar la información genómica adicional, la cual contribuye a identificar variantes nuevas o existentes que se conservan en las secuencias del MPXV⁽⁹⁾.

La combinación de una buena infraestructura de los laboratorios, personal capacitado y estas pruebas con datos clínicos, epidemiológicos y el historial de vacunación de un paciente produce los mejores resultados⁽⁸⁾.

Existen escasos reportes de brotes producidos por transmisión intrafamiliar^(2,3,8,10,11). A continuación, se describe un brote intrafamiliar en Lima. Con ello, se espera poder contribuir con el conocimiento de la transmisión de esta infección y se realiza una revisión de la literatura recopilando información actualizada.

REPORTE DEL CASO

Se presentan tres casos de enfermedad por el virus de la viruela del mono en el seno de una familia de ocho miembros que habitan un departamento familiar en el distrito de San Miguel (Lima). El departamento cuenta con áreas comunes (sala, comedor, cocina y baños) utilizadas por todos los miembros y posee tres dormitorios. En un dormitorio pernoctan cuatro personas (paciente 1 [padre], paciente 2 [madre], paciente 3 [hijo] y contacto 1 [hijo]); en el otro dormitorio, dos personas jóvenes (contactos 2 y 3); y en el tercer, dos personas adultas mayores (contactos 4 y 5). Se denominan contactos a los miembros de la familia que no presentaron manifestaciones clínicas.

El caso índice, al que llamaremos paciente 1, es un hombre de 32 años, procedente de Lima, ocupación conserje, heterosexual, sin antecedentes patológicos ni familiares. El día 27 de julio del 2022 presentó una pápula –“granito”– debajo del ojo izquierdo, la cual fue eclosionada manualmente por su esposa. Al día siguiente, presentó fiebre por un día y, posteriormente, dolor de cabeza en la región parietofrontal, con irradiación a la región ocular del mismo lado, de moderada intensidad, y dolor ocular izquierdo. Luego, se añadió prurito ocular, fotofobia, visión borrosa, lagrimeo, congestión ocular edematosa (Figura 1). En los días siguientes, aparecieron cinco lesiones pruriginosas tipo vesiculares no dolorosas, compatibles con infección de viruela símica, en diferentes zonas del cuerpo (dos en la mano derecha, una en el antebrazo derecho, una en la región malar izquierda, una en los genitales). Como tratamiento, recibe dicloxacilina y clorfenamina, prescritas en el establecimiento de salud. Tras ello, las molestias oftálmicas persistieron, por lo que el paciente decidió aislarse voluntariamente en su domicilio sin monitoreo médico. El diagnóstico realizado fue clínico, puesto que reusó realizarse prueba de confirmación molecular.



Figura 1. Endoftalmitis en ojo izquierdo por viruela del simio (paciente 1)



Figura 2. Lesión ulcerativa costrosa en miembro inferior izquierdo por viruela del simio (paciente 2)

La paciente 2, una mujer de 27 años, procedente de Lima, trabajadora doméstica, refirió convivir con el paciente 1. Como antecedentes presentó obesidad y anemia, y era puérpera de tres meses. Luego de seis días de la exposición por contacto estrecho con el paciente 1 (manipulación de la lesión paular, contacto sexual, uso de ropa de cama y contacto prolongado), presentó múltiples lesiones vesiculares y pustulares (Figuras 2 y 3) en diferentes zonas del cuerpo (cuatro en el tórax, dos en el abdomen, una en la orofaringe, seis en los miembros superiores derecho e izquierdo, tres en los miembros inferiores y tres lesiones en la región anal). Además de ello, se adicionaron mialgias, fiebre, odinofagia y dolor anal con sangrado al realizar deposiciones. La paciente se automedicó con paracetamol y solicitó una evaluación médica. Tras realizarse esta, se sospechó de viruela símica, de modo que se solicitó la prueba de Monkeypox Virus RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para viruela del mono), con resultado positivo específico para el MPXV (INS). Se hizo el seguimiento por telemonitoreo y se realizó una visita domiciliaria posterior. Ambos pacientes pernoctaban en una habitación con sus dos hijos: uno de ocho años (paciente 3) y un lactante de tres meses (contacto 1).



Figura 3. Lesión ulcerativa múltiple en miembro superior izquierdo por viruela del simio (paciente 2)

El paciente 3, un niño de ocho años, hijo de la pareja de pacientes 1 y 2, sin comorbilidades, presentó síntomas a los siete días de iniciados los de la madre (paciente 2): odinofagia, *tinnitus*, fiebre, malestar general, adenopatía cervical y, posteriormente, aparición de diversas lesiones en el cuello presentadas como pápulas umbilicadas y costrosas. Estas lesiones también estuvieron presentes en la región abdominal (Figura 4), el brazo izquierdo y el glúteo derecho. En el establecimiento de salud fue diagnosticado de pansinusitis, otomastoiditis, amigdalitis adenoiditis severa y enfermedad por viruela del mono, por lo que recibió tratamiento con ceftriaxona y clindamicina. Se solicitó la prueba de Monkeypox Virus RT-PCR, con resultado positivo específico para el MPXV.



Figura 4. Lesión ulcerativa costrosa en región abdominal por viruela del simio (paciente 3)

El contacto 1 es un lactante de tres meses, hijo de los pacientes 1 y 2, quien tuvo contacto estrecho y prolongado con su madre, la que refirió no haber utilizado medidas de protección (mandil, mascarilla, guantes) ni si quiera al momento de darle de lactar. El contacto 1 nunca presentó manifestaciones clínicas de ningún tipo en ningún momento.

Durante un periodo aproximado de dos semanas, los ocho miembros de la familia compartieron áreas comunes y utensilios sin restricciones, y decidieron aislar en una habitación a los pacientes 1 y 2 cuando esta última inició con los síntomas. Mientras, el paciente 3, que aún no presentaba síntomas, ocupó la misma habitación del contacto 2 por cuatro días, momento a partir del cual inició con los síntomas, por lo que retornó a la habitación de sus padres enfermos, junto al lactante. Por otro lado, el contacto 5, una adulta mayor, salió del departamento por ser diabética.

Los contactos 2, 3, 4 y 5 no presentaron en ningún momento manifestaciones clínicas, a pesar del contacto intrafamiliar prolongado con los pacientes (dos semanas).

DISCUSIÓN

Los virus siguen siendo responsables de un gran número de infecciones emergentes y reemergentes de importancia médica. Así también, causan enfermedades devastadoras;

su capacidad de propagarse rápidamente los convierte en los principales contribuyentes a la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas a nivel mundial. Mientras el mundo celebra cuatro décadas de erradicación de la viruela, Nigeria comenzó a experimentar un brote reciente de síndrome de erupción cutánea grave que imita una forma de viruela, siendo el MPXV el agente etiológico ⁽¹⁾.

Según la OMS, el brote de la viruela del simio en el 2022 pudo constituirse como otro importante reto a nivel mundial después de haber enfrentado los desafíos de la pandemia por la COVID-19. Hasta el 10 de junio de 2022, se habían confirmado 1475 casos en todo el mundo. Bélgica fue el primer país en anunciar una cuarentena de tres semanas para los pacientes con viruela del simio. Al inicio de este brote, se destacó una especial cantidad de casos en la población de hombres que tienen sexo con hombres, característica que no necesariamente se había reportado en brotes anteriores ⁽⁵⁾.

Entre las causas probables de la aparición de este brote en Nigeria podrían encontrarse la disminución de la inmunidad de rebaño como resultado del cese de la vacunación contra la viruela, el aumento del contacto entre los humanos y los potenciales animales reservorios de MPXV como resultado del cambio climático y la deforestación, el consumo de carne de animales silvestres y la infraestructura de salud e investigación inadecuada, entre otras. Tales causas pueden haber creado las condiciones a nivel ecológico e inmunológico para que el MPXV resurja en este país y, a partir de ahí, migrar. Este patógeno ya no se limita a las regiones endémicas, sino que los viajeros lo han exportado desde África hacia América, Europa y demás continentes en los años recientes ⁽²⁾.

Aunque la viruela ha sido erradicada de la población humana desde 1980, existe la posibilidad de que la viruela del mono llene el vacío dejado ⁽¹²⁾. Si bien es cierto, la infectividad del MPXV es relativamente baja y es posible que no se convierta en una pandemia, siendo la del 2022 la epidemia de MPXV más grande y extendida fuera de África hasta ese entonces, este brote internacional ha despertado las alarmas de las autoridades sanitarias internacionales ⁽³⁾.

Es imposible dejar de preguntarse si el brote actual refleja un nuevo patrón de transmisión del MPXV, o si este ha mutado o tiene el potencial de mutar para ser más transmisible a los humanos. Aunque este brote podría haber tomado por sorpresa a la mayor parte del mundo, la viruela del simio ha estado resurgiendo en África durante más de 20 años. Asimismo, algunas de sus características son inusuales, incluida la transmisión sostenida de persona a persona entre hombres que tienen sexo con hombres, que debe estudiarse más a fondo para comprender si ha surgido un nuevo patrón de transmisión. En este mundo post-COVID, más vigilante, la comprensión de la biología

y la ecología de la familia de los poxvirus es cada vez más importante ⁽⁴⁾.

En términos de casos en el núcleo familiar, en mayo de 2021, tres miembros de una familia que regresó al Reino Unido tras viajar a Nigeria se infectaron con el MPXV. La transmisión secundaria del caso índice ocurrió dentro de la familia, a otro adulto y a un niño pequeño. Fueron las medidas de control simultáneas relacionadas con la COVID-19 las que facilitaron la detección y limitaron el número de contactos potenciales ⁽¹³⁾.

Bellido et al. ⁽¹⁰⁾ reportaron un brote familiar de viruela del mono domiciliario de un adulto varón a una lactante de diez meses. El caso índice vivía con su esposa y una hija de dos años y medio además de la lactante, y ninguna de ellas presentó síntomas. El caso índice y la lactante presentaron síntomas relacionados a la infección por la viruela del mono, la cual fue confirmada por PCR; a la esposa y a la hija mayor se les realizó tardíamente la prueba de PCR de hisopado orofaríngeo, con resultado negativo para ambos casos; la lactante recibía lactancia materna exclusiva. Los autores indican que la transmisión pudo haber sido a causa del padre, puesto que no cumplió el aislamiento adecuado, o por la madre, que pudo tener una infección asintomática. Alonso-Cadenas et al. ⁽¹⁴⁾ describieron un caso de contagio de un lactante de siete meses a partir de la madre con lesiones en el pecho.

Besombes et al. ⁽¹¹⁾, en la República Centroafricana, en 2018, describieron un brote de transmisión familiar, cuyo caso índice adquirió la infección probablemente por contacto con animales salvajes (mató a tres mamíferos pequeños conocidos como civet, rata y ardilla), transmitió la enfermedad a sus dos hijas de cinco meses y cuatro años, respectivamente, a dos de sus hermanas de siete y dieciséis años, una cuñada de treinta y tres años y a su madre (asintomática). Los síntomas por viruela del mono presentes en los familiares fueron confirmados por PCR; por otro lado, la madre del caso índice presentó serología positiva, al igual que uno de sus hermanos, quien le trajo los animales salvajes, y dos de los trabajadores de salud que lo atendieron. Los autores refirieron que la transmisión ocurrió en tres oleadas de infección intrafamiliar.

En cuanto a la transmisión intradomiciliaria en este reporte, el contacto índice (padre) refiere que en el edificio donde trabajaba como conserje existía una persona con lesiones dérmicas y fiebre, por lo que sospecha que podría haberse tratado de viruela del simio, aunque no tuvo contacto directo, solo manipulación de manijas de puertas. Llama la atención la transmisión de la infección en esta familia, en la que existió un largo periodo —hasta tres semanas— de contacto intradomiciliario en donde todos los miembros (ocho personas), antes del aislamiento de quienes enfermaron, compartieron utensilios, enseres y

baños, y solo tres de ellos desarrollaron enfermedad. Estos pacientes, a diferencia del resto de los miembros de la familia, tuvieron contacto estrecho, pues pernoctaron en la misma habitación; no obstante, también estuvo allí un lactante, quien no enfermó a pesar de ello y de que tuvo estrecho contacto con su madre durante la lactancia, la cual se produjo sin medidas de protección (guantes, mascarilla o mandilón). Las instrucciones de aislamiento estricto del padre y de las otras personas enfermas en el domicilio fueron difíciles de cumplir debido a las condiciones de la vivienda (pequeña, antigua, poco ventilada). En ese momento no se pudo realizar exámenes para descartar la infección por este virus en los demás miembros por no contar con dichas pruebas; tampoco se pudo confirmar infección del caso índice por negativa del paciente, aunque sí se confirmó molecularmente la infección del paciente 2 (madre) y paciente 3 (hijo). No se pudo realizar pruebas moleculares o serológicas al lactante, quien no presentó síntomas.

En función a los conocimientos actuales, podríamos afirmar que el lactante probablemente sí pudo infectarse por el contacto estrecho e íntimo con su madre, pero no desarrolló enfermedad. En relación con los otros miembros de la familia que no desarrollaron enfermedad no podríamos afirmar si se infectaron o no, aunque como no tuvieron contacto íntimo, probablemente no se infectaron. A pesar de ello, existe la posibilidad de adquirir infección por vía aérea o superficies, puesto que en un estudio ⁽¹⁵⁾ encontraron concentraciones competentes del virus en aire y el piso de la habitación del paciente con infección por el MPXV, lo cual nos hace pensar en posibilidad de infección, aunque con baja probabilidad.

El MPXV ha sido detectado en múltiples lesiones, mucosas, secreciones y excreciones de las personas infectadas y/o enfermas, así como en fómites, aunque la capacidad para transmitir la infección depende de la cantidad viral existente en el reservorio y no solo de la presencia del virus. Los estudios e investigaciones actualizados aclaran conocimientos implicados en la transmisión del MPXV, los cuales fueron descritos por los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [*Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés]) en su informe científico Detección y transmisión del virus de la viruela símica durante el brote del 2022 (actualizado al 2 de febrero del 2023). Se han encontrado concentraciones de virus competentes de replicación (potencialmente infecciosos) en las siguientes muestras: lesiones dérmicas (ampollas y úlceras), hisopado orofaríngeo, hisopado anorrectal, uretral, conjuntivas, en semen y secreción vaginal ⁽¹⁶⁾.

Se ha detectado al MPXV por PCR en hisopados de tejidos conjuntivos o lesiones en párpados, en el epitelio de la córnea en personas con infección ocular por este

virus^(17,18). En un caso con conjuntivitis, se detectó virus competente, pero sin lesión⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, la exposición a las conjuntivas o los líquidos oculares podría transmitir la infección, especialmente en presencia de conjuntivitis.

Por otro lado, se han encontrado concentraciones bajas no competentes del virus en muestras de orina, y aunque no ha habido casos de transmisión con vínculo epidemiológico a la exposición de este líquido, se establece que podría transmitir la infección^(20,21). También se identificó el virus en la sangre (plasma y suero), pero en concentraciones bajas no competentes^(20,22). En heces se encontró al virus, pero en concentraciones no competentes y no se ha observado vínculo epidemiológico^(23,24). No hay datos que respaldan que la lactancia materna sea una fuente de infección⁽¹⁶⁾.

Intrahospitalariamente se ha reportado transmisión de personal de salud que tuvo contacto con material punzocortante utilizado en la toma de muestras de lesiones dérmicas^(25,26). Fuera del ambiente hospitalario, se ha encontrado al virus en equipos utilizados para realizar tatuajes y aretes, los cuales podrían ser una fuente de transmisión si se utilizan tras haber sido contaminados con pacientes fuente^(27,28).

Se ha detectado ADN del virus de la viruela símica a niveles bajos en muestras de algunas personas que nunca presentaron síntomas; por el momento, no hay evidencia de que dichas personas sean infecciosas y puedan transmitir el virus a otras⁽¹⁶⁾. Personas infectadas por el MPXV pueden transmitir el virus antes de la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad^(29,30), periodo comprendido entre uno y cuatro días⁽³¹⁾.

También se ha detectado ADN del virus en hisopados anorrectales, uretrales, genitales, orofaríngeos y en saliva de personas expuestas que nunca presentaron síntomas de la enfermedad, aunque en concentraciones bajas cercanas al límite de detección de la prueba, por lo que no se pudo hacer pruebas para ver si eran virus competentes de replicación⁽¹⁶⁾.

Si bien se ha detectado contaminación de superficies extendida con el MPXV en hogares y habitaciones de hospital de personas con viruela símica sintomática, las concentraciones fueron bajas tanto en superficies como en muestras de aire⁽¹⁶⁾. En un estudio de salas de aislamiento de pacientes del hospital encontraron virus cultivables en guantes utilizados para examinar al paciente, en el botón del dispensador de jabón del baño del paciente y en una toalla en la cama de uno de los pacientes⁽³²⁾.

Contribuciones de los autores: NBM y YYG se encargaron de la concepción del artículo; NBM y JLE, de la búsqueda bibliográfica; YYG y NBM, de la evaluación del paciente; NBM y JLE, de la redacción; y NBM y APC, de la revisión del artículo.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kabuga AI, El Zowalaty ME. A review of the monkeypox virus and a recent outbreak of skin rash disease in Nigeria. *J Med Virol* [Internet]. 2019;91(4):533-40.
- Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox virus in Nigeria: Infection biology, epidemiology, and evolution. *Viruses* [Internet]. 2020;12(11):1257.
- Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Virol Sin* [Internet]. 2022;37(4):477-82.
- Xiang Y, White A. Monkeypox virus emerges from the shadow of its more infamous cousin: family biology matters. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2022;11(1):1768-77.
- Kumar N, Acharya A, Gendelman HE, Byrareddy SN. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun* [Internet]. 2022;131:102855.
- Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2019;33(4):1027-43.
- Adnan N, Haq ZU, Malik A, Mehmood A, Ishaq U, Faraz M, et al. Human monkeypox virus: An updated review. *Medicine* [Internet]. 2022;101(35):e30406.
- Ghate SD, Suravajhala P, Patil P, Vangala RK, Shetty P, Rao RSP. Molecular detection of monkeypox and related viruses: challenges and opportunities. *Virus Genes* [Internet]. 2023;59(3):343-50.
- Karagoz A, Tombuloglu H, Alsaed M, Tombuloglu G, AlRubaihs AA, Mahmoud A, et al. Monkeypox (mpox) virus: Classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis. *J Infect Public Health* [Internet]. 2023;16(4):531-41.
- Bellido-Blasco J. Brote familiar de viruela del mono con transmisión domiciliaria de un adulto a una lactante de 10 meses. *Enf Emerg* [Internet]. 2023;22(2):99-103.
- Besombes C, Gonofio E, Konamna X, Selekon B, Grant R, Gessain A, et al. Intrafamily transmission of Monkeypox virus, Central African Republic, 2018. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019;25(8):1602-4.
- Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol Rev* [Internet]. 2008;225(1):96-113.
- Hobson G, Adamson J, Adler H, Firth R, Gould S, Houlihan C, et al. Family cluster of three cases of monkeypox imported from Nigeria to the United Kingdom, May 2021. *Euro Surveill* [Internet]. 2021;26(32):2100745.
- Alonso-Cadenas JA, Andina-Martínez D, García-García CJ, Gaitero-Tristán J, García-Ascaso MT, Torrelo A. Monkeypox disease in a breastfeeding infant. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2023;40(1):214-5.
- Gould S, Atkinson B, Onianwa O, Spencer A, Furneaux J, Grieves J, et al. Air and surface sampling for monkeypox virus in a UK hospital: an observational study. *Lancet Microbe* [Internet]. 2022;3(12):e904-e11.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La viruela símica en los EE. UU [Internet]. Atlanta: CDC; 2023. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/poxvirus/mpox/about/science-behind-transmission.html>
- Karan A, Styczynski AR, Huang C, Sahoo MK, Srinivasan K, Pinsky BA, et al. Human Monkeypox without viral prodrome or sexual

- exposure, California, USA, 2022. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022;28(10):2121-3.
18. Mazzotta V, Mondini A, Carletti F, Baldini F, Santoro R, Meschi S, et al. Ocular involvement in monkeypox: Description of an unusual presentation during the current outbreak. *J Infect* [Internet]. 2022;85(5):573-607.
 19. Meduri E, Malclès A, Kecik M. Conjunctivitis with Monkeypox Virus Positive Conjunctival Swabs. *Ophthalmology* [Internet]. 2022;129(10):1095.
 20. Relhan V, Sahay RR, Shete AM, Yadav PD, Sahoo B, Patil DY, et al. Clinical presentation, viral kinetics, and management of human monkeypox cases from New Delhi, India 2022. *J Med Virol* [Internet]. 2023;95(1):e28249.
 21. Moschese D, Pozza G, Mileto D, Giacomelli A, Cutrera M, Cossu MV, et al. Isolation of viable monkeypox virus from anal and urethral swabs, Italy, May to July 2022. *Euro Surveill* [Internet]. 2022;27(36):2200675.
 22. Mailhe M, Beaumont AL, Thy M, Le Pluart D, Perrineau S, Houhou-Fidouh N, et al. Clinical characteristics of ambulatory and hospitalized patients with monkeypox virus infection: an observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023;29(2):233-9.
 23. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill* [Internet]. 2022;27(22):2200421.
 24. Peiró-Mestres A, Fuertes I, Camprubi-Ferrer D, Marcos MÁ, Vilella A, Navarro M, et al. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022. *Euro Surveill* [Internet]. 2022;27(28):2200503.
 25. Carvalho LB, Casadio LVB, Polly M, Nastro AC, Turdo AC, de Araujo Eliodoro RH, et al. Monkeypox Virus transmission to healthcare worker through needlestick injury, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022;28(11):2334-6.
 26. Caldas JP, Valdoleiros SR, Rebelo S, Tavares M. Monkeypox after Occupational Needlestick Injury from Pustule. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2022;28(12):2516-9.
 27. Aguilera-Alonso D, Alonso-Cadenas JA, Roguera-Sopena M, Lorusso N, Miguel LGS, Calvo C. Monkeypox virus infections in children in Spain during the first months of the 2022 outbreak. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2022;6(11):e22-e3.
 28. Tascini C, Geminiani M, Sbrana F, Pagotto A, Martini L. Possible tattoo-transmitted monkeypox viral infection. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2022;17(8):2421-2.
 29. Ward T, Christie R, Paton RS, Cumming F, Overton CE. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: contact tracing study. *BMJ* [Internet]. 2022;379:e073153.
 30. Madewell ZJ, Charniga K, Masters NB, Asher J, Fahrenwald L, Still W, et al. Serial Interval and Incubation period estimates of Monkeypox Virus infection in 12 jurisdictions, United States, May-August 2022. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2023;29(4):818-21.
 31. Miura F, Backer JA, van Rijckevorsel G, Bavalia R, Raven S, Petrigiani M, et al. Time scales of human mpox transmission in the Netherlands. *J Infect Dis* [Internet]. 2024;229(3):800-4.
 32. Nörz D, Pfefferle S, Brehm TT, Franke G, Grewe I, Knobling B, et al. Evidence of surface contamination in hospital rooms occupied by patients infected with monkeypox, Germany, June 2022. *Euro Surveill* [Internet]. 2022;27(26):2200477.

Correspondencia:

Nilo Bonifacio Morales

Dirección: Av. Simón Bolívar 937, Pueblo Libre. Lima, Perú.

Teléfono: 4602366

Correo electrónico: nbonificiom@usmp.pe

Recibido: 15 de enero de 2024

Evaluado: 21 de febrero de 2024

Aprobado: 20 de marzo de 2024

© 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 iD

Nilo Bonifacio Morales

 <https://orcid.org/0000-0002-8624-0181>

Yuriko Yui Gómez

 <https://orcid.org/0000-0001-9763-1746>

Julio César Luque Espino

 <https://orcid.org/0000-0001-8868-2883>

Arturo Pareja Cruz

 <https://orcid.org/0000-0002-5988-5515>

Diagnóstico muy tardío de síndrome de interrupción del tallo hipofisiario en un paciente con dengue con signos de alarma

Roger Antonio Sernaque Mechato* ^{1,2,4,f}; Wilson Junior Torres Hu ^{1,a}; Joshi Antony Blaz Ladera ^{1,b}; Mirella Victoria López Durand ^{3,c}; Esteven Israel Navarro Suarez ^{4,d}; Rogher Hugo Trejo Rodriguez ^{4,e}; Dante Ruju Flores-Araoz ^{5,f}

RESUMEN

El síndrome de interrupción del tallo hipofisiario (SITH) es una alteración congénita de origen genético que ocasiona hipopituitarismo, y se caracteriza por la presencia de hipoplasia de la adenohipófisis, neurohipófisis ectópica e interrupción del tallo hipofisiario. Las manifestaciones clínicas se relacionan con grados variables de déficit de la hormona hipofisiaria (panhipopituitarismo). El diagnóstico suele realizarse tardíamente o pasar desapercibido debido a que depende de las manifestaciones clínicas que se presenten, hecho que se relaciona con una alta morbimortalidad en los pacientes. Se presenta el caso de una paciente de 19 años con antecedentes patológicos de nistagmo, toxoplasmosis, retraso del crecimiento y desarrollo de la pubertad, que ingresa a emergencia del hospital por presentar fiebre, disnea, poliartralgia, cefalea, vómitos e intolerancia oral. En hospitalización se evidencia un cuadro de hipoglicemia sostenido y refractario a la aplicación de dextrosa, por lo que se le realizaron exámenes de laboratorio, evidenciándose grados variables de deficiencias hormonales hipofisiarias, destacando el déficit de la hormona de crecimiento, hipotiroidismo, hormonas gonadotrópicas e hipocortisolismo por déficit de hormona adrenocorticotropa, por lo que fue diagnosticada de dengue con signo de alarma e panhipopituitarismo. Respondió adecuadamente al tratamiento establecido, evolucionando favorablemente y siendo dada de alta con terapia de reemplazo hormonal. El diagnóstico temprano y oportuno del SITH evita los problemas relacionados principalmente al metabolismo, crecimiento y desarrollo. Por ello, una realización de perfil hormonal y estudio de imagen adecuado de la hipófisis es la clave para el diagnóstico y tratamiento. Así, el reconocimiento y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico, calidad y esperanza de vida de los pacientes.

Palabras clave: Hipopituitarismo; Tallo Pituitario; Hipogonadismo (Fuente: DeCS BIREME).

Very late diagnosis of pituitary stalk interruption syndrome in a patient with dengue with warning signs

ABSTRACT

Pituitary stalk interruption syndrome (PSIS) is a congenital genetic disorder that causes hypopituitarism, which is characterized by hypoplasia of the adenohypophysis, ectopic neurohypophysis and pituitary stalk interruption. The clinical manifestations are related to varying degrees of pituitary hormone deficiency (panhypopituitarism). The diagnosis is usually made late or goes unnoticed because it depends on the clinical manifestations presented, a fact that is associated with high morbidity and mortality in patients. We present the case of a 19-year-old female patient with a pathological history of nystagmus, toxoplasmosis, stunted growth and delayed pubertal development. She was admitted to the hospital emergency room because she presented with fever, dyspnea, polyarthralgia, headache, vomiting and oral intolerance. During hospitalization, sustained hypoglycemia refractory to the administration of dextrose was evidenced. Hence, laboratory tests were performed, revealing varying degrees of pituitary hormone deficiencies, with notable deficits in growth hormone, thyroid hormone and gonadotropic hormones, as well as hypocortisolism due to a deficiency in adrenocorticotrophic hormone. Consequently, she was diagnosed with dengue with warning signs and panhypopituitarism. She responded well to the established treatment, showed good progress and was discharged with hormone replacement therapy. Early and timely diagnosis of PSIS prevents issues related mainly to metabolism, growth and development. Therefore, an adequate hormonal profile and imaging study of the pituitary gland is the key to diagnosis and treatment. In addition, timely recognition and treatment improve the prognosis, quality of life and life expectancy of patients.

Keywords: Hypopituitarism; Pituitary stalk; Hypogonadism (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Santa Rosa. Lima, Perú.

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

3 Universidad Ricardo Palma, Escuela Profesional de Medicina Humana. Lima, Perú.

4 Universidad Privada San Juan Bautista, Escuela Profesional de Medicina Humana. Lima, Perú.

5 Clínica San Judas Tadeo. Lima, Perú.

^a Médico residente de Medicina de Emergencias y Desastres; ^b médico residente de Endocrinología; ^c interna de Medicina; ^d interno de Medicina; ^e médico cirujano; ^f médico internista.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de interrupción del tallo hipofisario (SITH) es un cuadro clínico infrecuente, caracterizado por la tríada imagenológica de tallo hipofisario delgado o interrumpido, lóbulo posterior ausente o ectópico y lóbulo anterior hipoplásico o aplásico. Los pacientes con esta alteración presentan como característica principal el panhipopituitarismo. La incidencia es baja, 0,5 casos por cada 1 000 000 recién nacidos vivos ⁽¹⁾.

Fujisawa describió por primera vez este síndrome en 1987. La causa exacta de esta entidad aún se desconoce, pero se han propuesto dos teorías: la primera son lesiones perinatales, como las relacionadas al parto distócico e hipoxia neonatal, y la segunda, por una organogénesis defectuosa, provocada por factores genéticos o ambientales durante el embarazo. Se han identificado mutaciones de los genes comprometidos en la embriogénesis y migración de la pituitaria (PROP1, LHX3, HEXS1, PROKR2 y GPR161) ^(2,3).

El diagnóstico suele hacerse tardíamente o pasa desapercibido debido a que depende de las manifestaciones clínicas presentes. En los neonatos aparece como hipoglucemia, ictericia, micropene y criptorquidia. En los adolescentes y adultos se caracteriza por talla baja, retardo en los caracteres sexuales, epilepsia o retraso intelectual ⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 19 años, con antecedentes prenatales de infección de vías urinarias en la madre durante el embarazo, en el segundo y tercer trimestre,

con tratamiento completo. Debido a ello, nació por cesárea con edad gestacional a término. Presentó ictericia al nacer, por lo que estuvo hospitalizada por un mes. Además, presentó nistagmo congénito. Tuvo un desarrollo psicomotor y crecimiento normal en la infancia y no presentó problemas de aprendizaje en la escuela. Refiere que contrajo toxoplasmosis en 2020, con tratamiento y sin secuelas. Se la diagnosticó de retraso de la pubertad y amenorrea secundaria en 2020 y anemia desde 2023. La madre refiere que recibió terapia de remplazo hormonal con progesterona, vitamina E, acetato de ciproterona + etinilestradiol, con lo cual observó un ligero aumento de las mamas y menstruación. Posteriormente, abandonó el tratamiento.

La paciente acudió al hospital porque, de forma insidiosa, tres días antes de su ingreso presentó fiebre, disnea y poliartalgias luego de regresar de un viaje de una semana a una ciudad al norte del país. Dos días antes de su ingreso presentó cefalea holocraneana y un día antes, vómitos, fiebre y cefalea. Al examen físico se obtuvo lo siguiente: PA: 116/64, FC: 92, FR: 16, T°: 37,1. En la piel resaltó palidez moderada; por otro lado, se observó el cuello ancho. Las mamas eran de aspecto infantil, mientras que hubo ausencia de vello axilar y púbico. En el aparato cardiovascular, los ruidos cardíacos fueron regulares, sin soplos, taquicárdicos. El abdomen y el aparato respiratorio no presentaron alteraciones. En cuanto al aspecto neurológico, despierta, lúcida, poco interactiva. Los ojos presentan nistagmo oscilatorio.

Al ingreso, con diagnóstico de dengue, se solicitaron los siguientes exámenes (Tabla 1):

Tabla 1. Exámenes de ingreso

Prueba rápida de dengue NS1	Positivo
Leucocitos	2540
Segmentados	69,00 %
Hemoglobina	9,4
Plaquetas	53 000
TGO	49
TGP	17
DHL	252
Tiempo de protrombina	15,1
Tiempo de tromboplastina	57,5
Glucosa	42
Troponina T	6,56
Creatinina	0,84
Urea	14

Durante su hospitalización, se monitorizan los siguientes exámenes y perfil hormonal por los hallazgos al examen clínico (Tabla 2).

Diagnóstico muy tardío de síndrome de interrupción del tallo hipofisiario en un paciente con dengue con signos de alarma

Tabla 2. Dosaje hormonal y electrolitos

Dosaje hormonal	
Sodio	140
Potasio	3,7
Cloro	105
FSH	1,3
LH	0,8
PRL	9,3
Estradiol	5,0
TSH	3,9
T4L	0,57
Insulina	26,9
Testosterona	<0,025
DHEAS	0,100
Androstenediona	0,1
17oh progesterona	0,45
ACTH	1,05

Se realizaron ecografías pélvica y de tiroides, obteniendo los siguientes resultados: útero hipotrófico y ovarios presentes para la primera; glándula tiroides conservada para la segunda. Además, presentó bradicardia, por lo que

se le realizó un EKG: ritmo sinusal, eje 90°, FC: 45, P: 0,08, QRS: 0,8, ST: 0,36. Asimismo, se realizó un control seriado de hematocrito y plaquetas por el diagnóstico de dengue con signos de alarma debido a los riesgos que existen (Tabla 3).

Tabla 3. Seguimiento de plaquetas y hematocrito

Muestras	1	2	3	4	5
Plaquetas	41 000	32 000	25 000	26 000	51 000
Hematocrito	26	27	26	27	

Debido al cuadro inicial de hipoglicemia, se administró dextrosa al 5 % en infusión y se le realizó la toma de glicemias capilares seriadas cada ocho horas. Volvió a presentar otro cuadro de hipoglicemia al día siguiente del ingreso, que se resolvió de manera inmediata.

Se le realizó interconsulta con el servicio de endocrinología, que concluye panhipopituitarismo con ejes comprometidos: hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotiroidismo secundario; descartar insuficiencia adrenal secundaria.

Solicita resonancia magnética (RNM) de hipófisis con contraste.

El resultado de la RNM fue ausencia de representación del infundíbulo-tallo hipofisiario, así como de la neurohipófisis en el nivel intraselar por el presente método de estudio. Adenohipófisis disminuida de altura sin lesiones focales. Imagen con aspecto de neurohipófisis ectópico (Figura 1). Estos hallazgos sugieren el SITH.



Figura 1. RNM de hipófisis con contraste (gadolinio), corte sagital: adenohipófisis disminuida de altura sin lesiones focales

La paciente tuvo una evolución favorable. Se le dio el alta cuatro días después del ingreso al hospital al superar el cuadro agudo de dengue. Durante su hospitalización,

recibió terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina e hidrocortisona. Se indicó control por consultorio externo de endocrinología para seguimiento y manejo (Figura 2).



Figura 2. Telangiectasias y alteración en el desarrollo mamario

DISCUSIÓN

El motivo de la consulta de la paciente fue por un síndrome febril agudo, que resultó ser dengue. Sin embargo, al momento de realizar la anamnesis y el examen físico, se observó la falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la amenorrea. El SITH es una entidad que afecta predominantemente al sexo masculino ⁽⁴⁾.

Chrzanowska reportó que el principal motivo de derivación al servicio de endocrinología fue la talla baja. Otros motivos fueron hipoglucemia, retraso en la maduración sexual, sospecha de síndrome de Cushing, microfalo, hipotiroidismo secundario, diabetes insípida, epilepsia farmacorresistente, displasia del septo óptico en resonancia magnética e insuficiencia suprarrenal en los resultados de laboratorio ⁽⁵⁾. En el caso de nuestra paciente, la talla de 1,70 m y el peso de 57 kg son el promedio. Sin embargo, durante su hospitalización presentó cuadros de hipoglucemia no sintomática que se corrigieron con solución de dextrosa al 5 % en infusión continua.

Wang observó en recién nacidos que la hipoglucemia persistente y la ictericia fueron las características clínicas fáciles de detectar, a veces acompañadas de hiponatremia e incluso convulsiones, las cuales proporcionan pistas de SITH ⁽⁶⁾. En niños se encontró comúnmente anomalías congénitas externas como criptorquidia, defectos de la línea media y nistagmo ⁽⁷⁾.

Un reporte de caso evidencia la clínica de un paciente adulto, quien presentó deficiencia de adrenalina, tiroxina, esteroides gonadales y hormona del crecimiento ⁽⁸⁾. Otra alteración que se puede observar en adultos es hígado graso no alcohólico de rápida progresión ⁽⁹⁾. En un estudio en el que se comparó la fertilidad de mujeres con este síndrome con un grupo control, se observó que las primeras tuvieron menos hijos, 0,33 vs. 0,63 ⁽¹⁰⁾.

Hallazgos como retraso del crecimiento y pubertad retardada deben hacer pensar en realizar estudios hormonales y, según los resultados, el estudio radiológico de la hipófisis en busca de la etiología ⁽⁴⁾. En un estudio se observó que el síntoma principal que llevaba al diagnóstico fue la hipoglucemia en un 34,6 % ⁽¹¹⁾. La edad promedio del diagnóstico fue de 9,4 a 11,6 años ⁽¹²⁾.

El seguimiento que se realiza a estos pacientes debe ser continuo, ya que inicialmente se presentan con déficit aislado de hormona de crecimiento. En la literatura se reporta déficit de GH en el 100 % de los casos, FSH/LH en el 95,8 %, ACTH en el 81,1 % y TSH en el 76,3 % ⁽⁴⁾. No se hizo estudio de GH en este caso. También se observó que un nivel alto de prolactina puede ser un indicador ⁽¹³⁾.

En conclusión, el médico del primer nivel de atención debe sospechar de panhipopituitarismo al encontrarse con pacientes con retraso del crecimiento o de la pubertad, o que cuenten con antecedentes perinatales como hipoglucemia, ictericia, convulsiones o los antes mencionados, para así enviarlos a un tercer nivel de atención y que se les realicen los estudios correspondientes. El reconocimiento y tratamiento oportunos mejorarán el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados y de sus familias. El tratamiento se basa en reposición de las hormonas deficientes en el individuo ^(14,15).

Contribuciones de los autores: RAM, WJTH y JABL participaron en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original. MVDL, EINS, RHTR y DRFA, en investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza-Borja K, Ramos-Noriega S, Aguilar-Britto E, Guerrero-Roa W, García-Bermejo R. Síndrome de interrupción del tallo hipofisario: reporte de caso y revisión de la literatura de una paciente con diagnóstico tardío. *Rev Pediatría [Internet]*. 2023;56(4).
2. Díaz A, Albán León L. Síndrome de interrupción del tallo hipofisario: reporte de un caso. *Metro Ciencia [Internet]*. 2022;30(1):11-3.
3. Martell González MR, Cuevas Bailón MA. Diagnóstico radiológico del síndrome de interrupción del tallo hipofisario. *Neurohipófisis ectópica. Rev Fac Med [Internet]*. 2021;64(1):32-6.
4. Müller A, Romero F, Arzamendia S, Ferreira D, Neves De Souza C, Castellano B, et al. Interrupción del tallo hipofisario como causa poco frecuente de amenorrea primaria. *Rev Científica Cienc Salud [Internet]*. 2021;3(2):112-5.
5. A Chrzanowska J, Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Calkosiński A, Noczyńska A. Clinical evaluation of 31 children with pituitary insufficiency in the course of the pituitary stalk interruption syndrome. The unexpected growth without growth hormone in 2 children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab [Internet]*. 2021;27(4):272-82.
6. Wang Q, Meng X, Sun Y, Liu F, Xu C, Qiao Y, et al. Hypoglycemia and jaundice in newborns with pituitary stalk interruption syndrome. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2021;100(19):e25843.
7. Sridhar S, Raja BR, Priyanka R, Natarajan S, Soundararajan S, Natarajan V, et al. Clinico-radiological correlation of pituitary stalk interruption syndrome in children with growth hormone deficiency. *Pituitary [Internet]*. 2023;26(5):622-8.
8. Zhang W, Qian F, Lu G, Wu Y, Li R, Xia L, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2020;99(50):e23266.
9. Wu Ze-Yu, Li Yi-Ling, Chang B. Pituitary stalk interruption syndrome and liver changes: from clinical features to mechanisms. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2020;26(44):6909-22.
10. Terray A, Bausart B, Zins M, Goldberg M, Kab S, Cazabat L, et al. Gonadotropic status in adult women with pituitary stalk interruption syndrome. *Eur J Endocrinol [Internet]*. 2024;190(6):501-8.
11. Brauner R, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, McElreavey K. Pituitary stalk interruption syndrome is characterized by genetic heterogeneity. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(12):e0242358.
12. Fatima T, Hussain Chandio S, Muzaffar K, Mumtaz H, Jahan N. Pituitary stalk interruption syndrome. *Cureus [Internet]*. 2020;12(9):e10518.
13. Eren E, Ongen YD, Ozgur T, Ozpar R, Demirbas O, Yazici Z, et al. Normal or elevated prolactin is a good indicator to show pituitary stalk interruption syndrome in patients with multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]*. 2022;35(11):1394-400.
14. Voutetakis A. Pituitary stalk interruption syndrome. *Handb Clin Neurol [Internet]*. 2021;181:9-27.
15. Zhang Y, Zhao X, Chen M. Clinical analysis of 10 cases of pituitary stalk interruption syndrome and literature review. *Neuro Endocrinol Lett [Internet]*. 2021;42(3):150-6.

Correspondencia:

Roger Antonio Sernaque Mechato

Dirección: Calle Nicolo Paganini Mz AQ Lote 3, Los Alamos de Monterrico - Surco, Lima. Perú.

Teléfono: +51 998 995 740

Correo electrónico: internistagg@gmail.com

Recibido: 05 de julio de 2024

Evaluado: 22 de julio de 2024

Aprobado: 01 de agosto de 2024

© 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 iD

Roger Antonio Sernaque Mechato  <https://orcid.org/0009-0008-8306-2579>

Wilson Junior Torres Hu  <https://orcid.org/0009-0007-5404-8789>

Joshi Antony Blaz Ladera  <https://orcid.org/0009-0009-5411-0110>

Mirella Victoria López Durand  <https://orcid.org/0000-0001-5260-324X>

Esteven Israel Navarro Suarez  <https://orcid.org/0000-0001-8179-1374>

Rogher Hugo Trejo Rodriguez  <https://orcid.org/0000-0001-9721-1936>

Dante Ruju Flores-Araoz  <https://orcid.org/0000-0001-9122-7320>

La enfermedad de mano, pie y boca en niños: una revisión sistemática

José Uberli Herrera Ortiz* ^{1,a}; Aníbal Oblitas Gonzáles ^{1,a}; Wilder Ovidio Carranza Carranza ^{1,a}

RESUMEN

La enfermedad de mano, pie y boca es una afección infectocontagiosa recurrente en los niños que viven bajo condiciones sanitarias deficientes, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde en los últimos años se ha reportado un incremento sustancial de la enfermedad. El estudio tuvo como objetivo describir y analizar la presencia de esta enfermedad en niños, y se centró en los aspectos teóricos más resaltantes que la caracterizan. Para ello se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Google Scholar y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), mediante operadores lógicos como "EMPB" OR "Coxsackie A16" AND "Children" y "Coxsackievirus Infections" AND "Child". Se identificaron 584 investigaciones en idioma español e inglés publicadas entre el 2010 y el 2022, de las cuales, luego de un proceso de valoración de la calidad científica por listas de comprobación, criterios de calidad y fuerza de recomendación pertinente y método PRISMA, se eligieron 40 artículos, a los que se les adicionaron tres registros de literatura gris, y se seleccionaron 43 registros para el análisis cuantitativo de datos. La enfermedad de mano, pie y boca muestra mayor incidencia en el continente asiático (India, Singapur, Japón y China), donde cada año se producen brotes epidémicos que afectan principalmente a la población infantil. Es producida por varios serotipos como el A5, A7, A10, B1, B2, B3 y B5; sin embargo, los virus coxsackie A16 (CA16) y el enterovirus-71 (EV-71) son los más frecuentes entre los niños. Produce fiebre, exantema papulovesicular en manos, pies y genitales, además de lesiones ulcerosas en la boca; su periodo de incubación es de cuatro a seis días y se transmite por el contacto directo con secreciones, material fecal u objetos contaminados; su diagnóstico es clínico y basado en antecedentes epidemiológicos; y, al no existir tratamiento específico, solo se toman medidas generales para aliviar la clínica y prevenir la deshidratación. En la actualidad, existen brotes y serotipos que producen diversas complicaciones como encefalitis, miocarditis, hepatitis, conjuntivitis hemorrágica aguda, enfermedades entéricas, herpangina, entre otras; por esta razón, se requiere estricta vigilancia epidemiológica de los casos y contactos, así como intervenciones de educación y comunicación en salud que reduzcan los riesgos de propagación e infección.

Palabras clave: Enfermedad de Boca, Mano y Pie; Niño; Infecciones por Coxsackievirus (Fuente: DeCS BIREME).

Hand, foot and mouth disease in children: a systematic review

ABSTRACT

Hand, foot and mouth disease is a recurring contagious infection in children living under poor sanitary conditions, especially in developing countries, where a substantial increase in the disease has been reported in recent years. The study aimed to describe and analyze the occurrence of such disease in children, focusing on the most outstanding theoretical aspects that characterize it. For this purpose, a systematic review of the literature was conducted in PubMed, Google Scholar and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) using logical operators such as "EMPB" OR "Coxsackie A16" AND "Children" AND "Coxsackievirus Infections" AND "Child". A total of 584 research studies in Spanish and English published between 2010 and 2022 were identified, from which, after a scientific quality assessment process using checklists, quality criteria and relevant strength of recommendation and the PRISMA method, 40 articles were selected, to which three gray literature records were added, and 43 records were selected for quantitative data analysis. Hand, foot and mouth disease has a higher incidence in the Asian continent (India, Singapore, Japan and China), where epidemic outbreaks occur every year, mainly affecting the child population. It is caused by several serotypes such as A5, A7, A10, B1, B2, B3 and B5; however, Coxsackievirus A16 (CA16) and Enterovirus 71 (EV-71) are the most frequent among children. The disease causes fever, papulovesicular rash on the hands, feet and genitalia, as well as ulcerative lesions in the mouth. Its incubation period is four to six days, and it is transmitted by direct contact with secretions, fecal material or contaminated objects; its diagnosis is clinical and based on the patient's epidemiological history. As there is no specific treatment, only general measures are taken to alleviate the symptoms and prevent dehydration. Currently, there are outbreaks and serotypes

1 Universidad Nacional Autónoma de Chota, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Enfermería. Chota, Perú.

^a Licenciado en Enfermería, doctor en Salud.

*Autor corresponsal.

that cause various complications such as encephalitis, myocarditis, hepatitis, acute hemorrhagic conjunctivitis, enteric diseases and herpangina, among others. For this reason, strict epidemiological surveillance of cases and contacts is required, along with education and communication interventions that reduce the risks of spread and infection.

Keywords: Hand, Foot and Mouth Disease; Child; Coxsackie Virus Infections (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de mano, pie y boca (EMPB) es una afección exantemática altamente contagiosa, frecuente en niños ⁽¹⁻³⁾, causada por el virus coxsackie A16 y el enterovirus 71, aunque también puede producirse por los serotipos A5, A7, A10, B1, B2, B3 y B5. En el 2022 se presentó una serie de brotes de la EMPB a nivel mundial que viene llamando la atención de la comunidad científica y de los sistemas sanitarios por las manifestaciones atípicas de su presentación ⁽¹⁻⁵⁾. Tiene mayor incidencia en zonas tropicales, la cual se incrementa en poblaciones con higiene deficiente y en hacinamiento ⁽⁶⁾.

La denominación de virus “coxsackie” se debe a la localidad en donde se identificó por primera vez, situada en Nueva York. Comprende dos subgrupos: el serotipo B6, capaz de producir en los seres humanos complicaciones como encefalitis, miocarditis o hepatitis; y el serotipo A, que origina conjuntivitis hemorrágica aguda, enfermedades entéricas o herpangina. En ambos casos, algunos niños pueden presentar como secuela tardía onicomadesis (desprendimiento indoloro y completo de la uña) ⁽⁷⁾.

En su forma típica, la EMPB se presenta con malestar general y odinofagia, seguidos de fiebre, dolor bucal y dolor abdominal. La erupción mucocutánea (característica patognomónica) maculopapular se localiza en la mucosa oral, las manos, los pies y, en ocasiones, los glúteos, y evoluciona rápidamente a vesículas grises de 3 a 7 mm que están rodeadas de un círculo eritematoso de forma oval, lineal o en media luna, las cuales forman costras y desaparecen luego de siete a diez días aproximadamente, por lo que el diagnóstico se fundamenta en las manifestaciones clínicas y en los antecedentes epidemiológicos del infectado ⁽⁸⁻¹⁴⁾.

La EMPB es endémica en el sudeste asiático, donde cada año se producen brotes epidémicos que afectan principalmente

a los niños; asimismo, su carácter epidemiológico radica en el corto tiempo del periodo de incubación (media: de cuatro a seis días) y se transmite con facilidad de persona a persona a través del contacto directo con las secreciones (nasales, orales), la vía fecal-oral u objetos contaminados ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

La prevalencia es variada y es más frecuente en países como China, donde el enterovirus E71 produce, en promedio, 500 a 900 defunciones infantiles por año ⁽²⁰⁾. En Cuba, entre el 2017 y el 2018, se presentaron 507 casos en niños menores de cinco años, los cuales evolucionaron favorablemente ⁽⁷⁾. En el Perú, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú), al 30 de junio de 2022 se notificaron 734 casos de niños infectados con EMPB en diez regiones del país, donde Ucayali (260 casos), San Martín (184 casos), Cajamarca (101 casos), Amazonas (30 casos), Apurímac (126 casos), Huánuco (18 casos), Lima (6 casos), Cusco (4 casos), Loreto y Piura (2 casos) fueron las que registraron mayor prevalencia ⁽²¹⁾. Sin embargo, es preciso señalar que en el Perú estas cifras podrían ser superiores debido a la existencia de un subregistro por la falta de notificación de la enfermedad.

Los lugares cerrados como instituciones educativas y guarderías infantiles son espacios de contagio común, además, al no existir tratamiento específico, las medidas generales para aliviar la clínica y prevenir la deshidratación son esenciales ^(22,23). Actualmente existen brotes y serotipos que producen diversas complicaciones como daño miocárdico, diabetes *mellitus* tipo 1 y complicaciones neurológicas ^(2,24,25); por esta razón, se requiere estricta vigilancia epidemiológica de los casos y contactos, para reducir su propagación e infección.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El estudio se realizó en base a la declaración del método PRISMA ⁽²⁶⁾ (Figura 1):

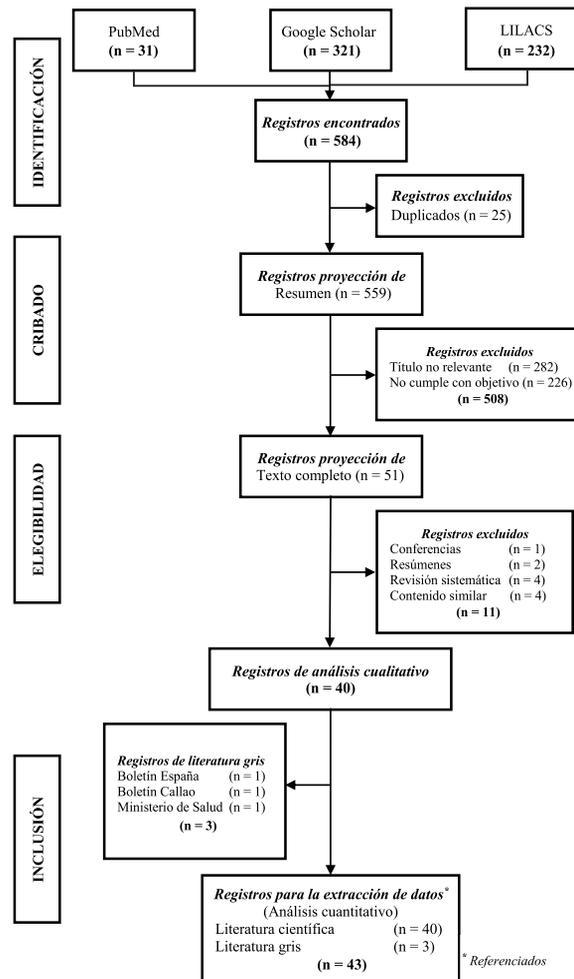


Figura 1. Proceso de selección de los estudios

Se realizó una búsqueda bibliográfica, en inglés y español, en PubMed, Google Scholar y LILACS, considerando los operadores lógicos de "EMPB" OR "Coxsackie A16" AND "Childrens" y "Coxsackievirus Infections" AND "Child". Se identificaron 584 publicaciones (PubMed = 31, Google Scholar = 321 y LILACS = 232) y tres registros de literatura gris (Boletín Español [n = 1], Boletín Peruano [n = 1] y Ministerio de Salud [n = 1]). Se excluyeron los siguientes estudios: 25 por estar duplicados, 508 de los de proyección de resúmenes (282 por no relevancia con el título y 226 por no cumplir con el objetivo) y 11 de los de proyección a texto completo (uno por ser una conferencia, dos por ser resúmenes, cuatro por ser revisiones sistemáticas y cuatro por tener contenidos similares). Tras el análisis, se eligieron 40 publicaciones, a las que se sumaron tres como

literatura gris. Finalmente, se incluyeron 43 estudios para la extracción y análisis cuantitativo de datos publicados entre enero de 2010 y junio de 2022. Durante el proceso se consideraron los criterios de calidad de evidencia y graduación de la fuerza de recomendación a fin de garantizar la calidad de la evaluación y la información sistematizada.

El proceso de selección estuvo a cargo de los tres investigadores y dos expertos en el tema (un médico internista y un médico pediatra), quienes validaron la información clínica contenida en cada investigación elegida. Durante la elección de la información se cumplieron y respetaron los principios éticos, no hubo discriminación ni sesgo real o subsidiado derivado de cualquier fuente que

podiera ser interpretado como susceptible de tener interés en los resultados ⁽²⁷⁾.

Características clínicas de la EMPB

Las manifestaciones clínicas suelen presentarse de manera específica en la mayoría de los casos, a diferencia de aquellos donde existe compromiso multiorgánico con complicaciones severas (Tabla 1). Suelen manifestarse con fiebre y exantema

papulovesicular en manos, pies ^(1,7,28-30) y genitales, y un enantema ulceroso en boca ^(9,31), además de malestar general, odinofagia ^(7,9) y síntomas respiratorios ^(9,29,31). Cuando no es posible el diagnóstico en base a las manifestaciones clínicas, son necesarios exámenes de laboratorio donde se muestre leucocitosis con desviación a la izquierda, proteína C reactiva (PCR) (30 mg/l) ⁽¹⁾ y fosfatasa alcalina elevada ⁽³²⁾.

Tabla 1. Principales características clínicas de la enfermedad de mano, pie y boca

Signos específicos	Autores
Fiebre	Sapia et al. (2016) ⁽¹⁾ Guo et al. (2020) ⁽²⁸⁾ Rodríguez-Zúñiga et al. (2017) ⁽⁹⁾ Sun et al. (2018) ⁽²⁹⁾ Velástegui et al. (2016) ⁽³⁰⁾ Hoffmann et al. (2020) ⁽³¹⁾ Romero et al. (2020) ⁽⁷⁾
Presencia de máculas, pápulas y ampollas en las manos, los pies, la boca, los pliegues, el tórax, la región perineal y los genitales	Sapia et al. (2016) ⁽¹⁾ Rodríguez-Zúñiga et al. (2017) ⁽⁹⁾ Velástegui et al. (2016) ⁽³⁰⁾ Hoffmann et al. (2020) ⁽³¹⁾ Romero et al. (2020) ⁽⁷⁾
Malestar general y odinofagia	Rodríguez-Zúñiga et al. (2017) ⁽⁹⁾ Romero et al. (2020) ⁽⁷⁾
Síntomas respiratorios	Rodríguez-Zúñiga et al. (2017) ⁽⁹⁾ Sun et al. (2018) ⁽²⁹⁾ Romero et al. (2020) ⁽⁷⁾
Leucocitosis con desviación a la izquierda, proteína C reactiva (PCR) 30 mg/l e incremento de fosfatasa alcalina	Sapia et al. (2016) ⁽¹⁾ Qin et al. (2019) ⁽³²⁾

Trasmisión de la EMPB

La transmisión de los enterovirus (coxsackie A16 y enterovirus-71) es por vía fecal-oral o respiratoria. En los recién nacidos puede transmitirse de manera vertical (antes, durante o después del parto) y mediante la lactancia materna (probable); la transmisión horizontal también es prevalente, y se da entre los integrantes de la familia o por la transmisión nosocomial en guarderías y/o lugares cerrados ⁽³³⁻³⁶⁾. El periodo de incubación se produce entre los cuatro y seis días y afecta con mayor frecuencia a los menores de diez años ^(9,12). Si bien es cierto que la mayoría suele presentar sintomatología, hay un número considerable de casos asintomáticos ⁽²⁹⁾. El contagio se produce por contacto directo con el fluido vesicular y secreciones orales o respiratorias, además, existe evidencia de que los enterovirus pueden detectarse en las heces hasta diez semanas posinfección y cerca de cuatro semanas en la orofaringe, esto debido a que la estabilidad ambiental innata de los enterovirus favorece su diseminación ⁽³⁷⁾.

Al respecto, un estudio evidenció que existe relación entre la temperatura promedio y la incidencia de EMPB, donde el umbral de temperatura de transmisibilidad es de 13,4 a 18,4 °C en primavera/verano y de 14,5 a 29,3 °C en otoño/invierno, lo cual favorece su propagación y transmisión ⁽³⁸⁾.

Diagnóstico de la EMPB

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico; sin embargo, a veces se vuelve confuso debido a patologías con clínica similar, como la herpangina y el herpes (cavidad oral) o la varicela (piel), por lo que se requiere de una confirmación virológica diferenciadora ⁽³⁹⁾.

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) triplex en tiempo real de un solo paso se utiliza para la detección simultánea del enterovirus-71, el virus de coxsackie

A16 y el panenterovirus, que muestra un espectro de detección favorable ⁽⁵⁾; la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa fluorescente (qRT-PCR, por sus siglas en inglés) permite determinar el número de copias de ARN viral en las muestras extraídas ⁽²⁸⁾; la reacción en cadena de la polimerasa

con transcriptasa inversa (RT-PCR) monoplex en tiempo real permite la detección rápida de varios genogrupos de enterovirus A71 ⁽⁴⁰⁾. Además de los ya mencionados, también se encuentra el diagnóstico no invasivo para detectar inmunoglobulina A (Ig A) específica de EV-A71 en saliva, útil en el diagnóstico de infección por EV-A71 ⁽⁴¹⁾.

Tabla 2. Pruebas diagnósticas para la enfermedad de mano, pie y boca

Prueba	Descripción
RT-PCR triplex	Detección simultáneamente de diferentes patógenos de EMPB (EV71, CA16 y pan-enterovirus) ⁽⁵⁾
qRT-PCR	Detección del número de copias de ARN viral en las muestras ⁽²⁸⁾
RT-PCR monoplex en tiempo real	Detecta varios genogrupos de EV-A71 ⁽⁴⁰⁾
Inmunoglobulina A (Ig A)	Detecta la Ig A específica de EV-A71 en saliva ⁽⁴¹⁾

Vacunación contra la EMPB

Entre las tres vacunas contra la EMPB más reconocidas se encuentran las elaboradas en base a péptidos contra el EV-A71, las bivalentes basadas en péptidos EV-A71/CV-A16 y las diseñadas de péptidos tetravalentes ⁽⁴²⁾. De estas, la vacuna EV-A71 conjugada con toxoide diftérico ha demostrado una protección pasiva del 80 % en ratones tras una exposición letal ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾, asimismo, se conoce que los antisueros generados pueden conferir una protección del 70 % a los ratones tras la exposición mortal al EV-A71 ⁽⁴⁹⁾. Las vacunas que podían conferir inmunidad humana contra el EV-A71 tienen una protección cruzada débil contra la infección CV-A16, como el caso de VLP y las vacunas monovalentes EV-A71 o CV-A16 inactivadas. Para solucionar esta problemática, se elaboró una vacuna bivalente EV-A71/CV-A16 mezclando dosis equivalentes de VLP EV-A71 y CV-A16 o los virus EV-A71 y CV-A16 inactivados, y se produjeron anticuerpos de neutralización cruzada; los sueros inmunitarios de los animales vacunados brindaron protección pasiva contra los desafíos letales del EV-A71 y el CV-A16 ⁽⁵⁰⁾.

Existe otra vacuna bivalente basada en la proteína central del virus de la hepatitis B que provoca títulos elevados de Ig G y neutralización contra el EV-A71 y el CV-A16 ⁽⁵¹⁾. La vacuna tetravalente (partículas tipo virus [VLP, por sus siglas en inglés] de EV-A71, CV-A16, CV-A6 y CV-A10) contra la EMPB provoca una respuesta de anticuerpos específica y de larga duración, además, brinda protección pasiva contra infecciones únicas o mixtas en ratones; sin embargo, su producción es costosa ⁽⁵²⁾.

En el caso de la vacunación en los niños, desde el año 2016 se ha introducido en el mercado la vacuna contra el enterovirus 71 (EV71). Al respecto, un estudio en China muestra que la vacunación en niños, si bien no disminuyó su

incidencia, contribuyó a disminuir la gravedad de los casos, así como la tasa de letalidad ⁽⁵³⁾. Otro estudio chino muestra que, después de la implementación de la vacuna EV71, hubo una reducción significativa en la incidencia de EMPB causada por el EV7; no obstante, se incrementaron los casos ocasionados por otros enterovirus y el CV-A16 ⁽⁵⁴⁾. Aunque se ha demostrado la eficacia de las vacunas mediante ensayos controlados aleatorios, sobre todo en animales, aún se desconoce la evidencia de la eficacia de la vacuna monovalente contra el EV71 ⁽⁵⁵⁾.

Tratamiento antiviral de la EMPB

La mayoría de los casos de la EMPB, por lo general, se resuelven solos; no obstante, hay algunos con presentación clínica extremadamente agresiva que necesitan tratarse de manera prioritaria. El aciclovir, administrado por vía oral, es uno de los antivirales más utilizados, dado que ha demostrado tener resultados satisfactorios; sin embargo, se necesita de estudios aleatorios y ensayos clínicos para conocer los mecanismos y efectos benéficos de este fármaco. Por otro lado, el tratamiento rápido y temprano con inmunoglobulina intravenosa puede reducir la morbilidad en los niños ⁽³³⁾.

Por otro parte, los péptidos naturales como la lactoferrina, la melitina y los péptidos sintéticos como SP40, RGDS y LVLQTM han mostrado resultados prometedores como potentes antivirales contra el EV-A71, por lo que se consideran seguros, eficaces y presentan menos posibilidades de resistencia ⁽⁵⁶⁾.

Prevención de la EMPB

Incluye el lavado frecuente de manos con agua y jabón al menos por 20 segundos, especialmente después de ir al baño, toser y estornudar; evitar tocarse los ojos,

la nariz y la boca (probable vía de infección); limpiar y desinfectar las superficies, como manijas de las puertas y juguetes de los niños; evitar tanto el contacto con personas infectadas como compartir objetos personales; aislar los casos identificados en el hogar desde la fecha de inicio de los síntomas hasta su remisión. Si se detecta un caso en una institución educativa, se debe disponer la cuarentena del aula implicada y de los contactos familiares (padres, hermanos y primos) por un periodo de hasta diez días ^(21,57,58).

Por otro lado, tomar medidas preventivas efectivas es particularmente importante para la prevención, reducción y control de la EMPB. Acciones como la intervención de educación intensiva sobre higiene de manos, tanto en los niños como en sus padres, promoverán hábitos de higiene personal ⁽⁵⁹⁾.

CONCLUSIONES

La EMPB es un proceso infeccioso altamente contagioso, producido principalmente por el virus coxsackie A16 (CA16) y el enterovirus-71 (EV-71). Aunque puede afectar a cualquier grupo etario, su incidencia es mayor en los menores de diez años. Cursa generalmente con un cuadro clínico típico caracterizado por fiebre, exantema papulovesicular (localizado en manos, pies y genitales) y lesiones ulcerosas en la boca. Se transmite por el contacto directo con secreciones (nasales, orales), material fecal (vía fecal-oral) y mediante objetos contaminados. Es frecuente en el continente asiático (India, Singapur, Japón y China), donde se producen brotes epidémicos que afectan principalmente a la población infantil. Se presenta con frecuencia en lugares cerrados, como instituciones educativas y guarderías infantiles. Generalmente, el diagnóstico es clínico y en base a los antecedentes epidemiológicos, y, al no existir un tratamiento específico, solo se toman medidas generales para aliviar la clínica y prevenir la deshidratación. Por esta razón, se requiere de una vacuna segura que incluya la mayoría de los agentes etiológicos y de la implementación de programas de vigilancia epidemiológica para evitar su propagación.

Contribuciones de los autores: JUHO, AOG y WOCC han contribuido de forma similar en la idea original, el diseño del estudio, la recolección y análisis de la bibliografía, la redacción del borrador, la redacción del artículo y la aprobación de la versión final. Asimismo, han participado en la concepción y diseño del artículo, el análisis e interpretación de datos, la redacción del artículo, la revisión crítica del artículo y la aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sapia EY, Maroni C, Groisman C, Kromer H, Rojo GL, Dastugue M, et al. Genotipificación del virus de la enfermedad mano-pie-boca atípica en un hospital pediátrico de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020;118(2):199-203.
2. Zhang X, Zhang Y, Li H, Liu L. Hand-Foot-and-Mouth Disease-Associated Enterovirus and the Development of Multivalent HFMD Vaccines. Int J Mol Sci. 2022;24(1):169.
3. Yan R, He J, Liu G, Zhong J, Xu J, Zheng K, et al. Drug Repositioning for Hand, Foot, and Mouth Disease. Viruses [Internet]. 2022;15(1):75.
4. Pinela DA, Moran TT, Sánchez KL, Reina RG. La enfermedad de boca, manos y pie (EBMP). Diagnóstico diferencial. RECIAMUC [Internet]. 2020;4(1):40-8.
5. Zhang S, Wang J, Yan Q, He S, Zhou W, Ge S, et al. A one-step, triplex, real-time RT-PCR assay for the simultaneous detection of enterovirus 71, coxsackie A16 and pan-enterovirus in a single tube. PLoS One [Internet]. 2014; 9(7):e102724.
6. Han Y, Ji H, Shen W, Duan C, Cui T, Chen L, et al. Disease burden in patients with severe hand, foot, and mouth disease in Jiangsu province: a cross-sectional study. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2022;18(5):2049168.
7. Romero MR, Saldaña M, Iser OA, Ponce Y, Gonzales N. Síndrome manos, pies, boca. Casos atendidos en el cuerpo de guardia. Revista Médica Multimed [Internet]. 2020;24(1):140-53.
8. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. Can Med Assoc J [Internet]. 1958;79(8):615-21.
9. Rodríguez-Zúñiga MJM, Vértiz-Gárate K, Cortéz-Franco F, Quijano-Gomero E. Enfermedad de mano pie y boca en un hospital del Callao, 2016. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2017;34(1):132-8.
10. Delgado-Azañero W, Concha-Cushualpa H, Guevara JO. Infección de la mucosa oral por Coxsackie virus: enfermedad de boca-mano-pie. Rev Estomatol Hered [Internet]. 2007;17(1):35-9.
11. Iannuzzelli CG, Caballero JP, Sanz MP, Valle F, Casanova M. Brote de onicomadesis secundaria a enfermedad boca-mano-pie en la provincia de Teruel. Bol Pediatr Arag Rioj Sor [Internet]. 2014;44(2):40-3.
12. Carmona RCC, Machado BC, Reis FC, Jorge AMV, Cilli A, Dias AMN, et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak by Coxsackievirus A6 during COVID-19 pandemic in 2021, São Paulo, Brazil. J Clin Virol [Internet]. 2022;154:105245.
13. Zhang J, Li XH, Li XF, Shang X. Etiology and epidemiology of hand, foot and mouth disease in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi [Internet]. 2022;43(5):771-83.
14. Navarro E, Almagro D, Jaldo R, Del Moral MC, Árbol G, Pérez M, et al. Brote de enfermedad boca-mano-pie y onicomadesis causado por el virus Coxsackie A16, Granada. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2015;82(4):235-41.
15. Ang LW, Koh BK, Chan KP, Chua LT, James L, Goh KT. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. Ann Acad Med Singap [Internet]. 2009;38(2):106-12.
16. Sharma A, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Manvi S, Chauhan A. Hand, foot and mouth disease: a single centre retrospective study of 403 new cases and brief review of relevant Indian literature to understand clinical, epidemiological, and virological attributes of a long-lasting Indian epidemic. Indian Dermatol Online J [Internet]. 2022;13(3):310-20.
17. Guo J, Cao Z, Liu H, Xu J, Zhao L, Gao L, et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease and the genetic characteristics of Coxsackievirus A16 in Taiyuan, Shanxi, China from 2010 to 2021. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022;12:1040414.
18. Chen G, Huang C, Luo D, Yang J, Shi Y, Li D, et al. Clinical characteristics

- and treatment overview in hand-foot-and-mouth disease using real-world evidence based on hospital information system. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2022;2022(1):1-9.
19. Wu P, Huang L, Kao C, Fan T, Cheng A, Chang L. An outbreak of coxsackievirus A16 infection: comparison with other enteroviruses in a preschool in Taipei. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2010;43(4):271-7.
 20. Yang Z, Zhang Q, Cowling BJ, Lau EH. Estimating the incubation period of hand, foot and mouth disease for children in different age groups. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):16464.
 21. Ministerio de Salud del Perú. Actualización de la ocurrencia de brotes de la enfermedad mano, pie y boca (EMPB). Perú [Internet]. Lima: MINSa; 2022 p. 1-3. (Alerta Epidemiológica). Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/alertas/alertas_20227_19_162731.pdf
 22. Ministerio de Salud del Perú. Boletín Epidemiológico [Internet]. Lima: MINSa; 2022. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/boletin/boletin_202212_22_162519.pdf
 23. Tang X, Zhang L, Meng J, Chen H, Cheng Y, Yuan P, et al. Epidemiological Characteristics of Hand, Foot, and Mouth Disease and the Effect of EV71 Vaccination in Chengdu from 2012 to 2020. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. 2022;53(6):1074-80.
 24. Li J, Zhang C, Li Y, Li C, Zhang S, Wang S, et al. Coxsackievirus A6 was the most common enterovirus serotype causing hand, foot, and mouth disease in Shiyuan city, central China. *World J Clin Cases* [Internet]. 2022;10(31):11358-70.
 25. Xing J, Wang K, Wang G, Li N, Zhang Y. Recent advances in enterovirus A71 pathogenesis: a focus on fatal human enterovirus A71 infection. *Arch Virol* [Internet]. 2022;167(12):2483-501.
 26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021;74(9):790-9.
 27. Arévalo RA, Ortuño G, Arévalo DE. Revisiones sistemáticas (1). *Revista Médica* [Internet]. 2010;16(2):69-80.
 28. Guo Y, Liu Y, Song J, Liu P, Wu S, Tan Y, et al. Association of CD14 rs2569190 G/A genetic polymorphism with the severity of enterovirus 71 infection in Chinese children. *Virology* [Internet]. 2020;548:25-30.
 29. Sun BJ, Chen HJ, Chen Y, An XD, Zhou BS. The risk factors of acquiring severe hand, foot, and mouth disease: a meta-analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2018(1):1-12.
 30. Velástegui J, Cova L, Galarza Y, Fierro P, León Baryolo L, Bustillos A. A case report of hand, foot, and mouth disease with necrotizing mucocutaneous lesions. *Medwave* [Internet]. 2019;19(7):e7683.
 31. Hoffmann AJ, Latrous M, Lam JM. Atypical hand-foot-and-mouth disease. *CMAJ* [Internet]. 2020;192(3):e69.
 32. Qin L, Dang D, Wang X, Zhang R, Feng H, Ren J, et al. Identification of immune and metabolic predictors of severe hand-foot-mouth disease. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(5):e0216993.
 33. Chuang YY, Chering YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2019;52(6):851-7.
 34. Saguil A, Kane SF, Lauters R, Mercado MG. Hand-Foot-and-Mouth disease: rapid evidence review. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019;100(7):408-14.
 35. Cabrera D, Ramos A, Espinosa E. Enfermedad boca mano pie. Presentación de un caso. *Medisur* [Internet]. 2018;16(3):469-74.
 36. Nicola AC, Malpica R. Enfermedad de boca-mano-pie y virus Coxsackie. Reporte de un caso. *Multiciencias* [Internet]. 2012;12(3):300-4.
 37. García C. Enfermedad glosa-mano-peda. *Rev Méd Sinerg* [Internet]. 2018;3(4):9-12.
 38. Xu J, Yang M, Zhao Z, Wang M, Guo Z, Zhu Y, et al. Meteorological factors and the transmissibility of hand, foot, and mouth disease in Xiamen City, China *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021;22(7):597375.
 39. Mukherjee S, Babu NA, Rajesh E, Mastán KMK. Viral lesions of oral cavity. *Indian J Forensic Med Toxicol* [Internet]. 2020;14(4):1108-13.
 40. Volle R, Joffret ML, Ndiaye K, Fernandez-Garcia MD, Razafindratsimandresy R, Heraud JM, et al. Development of a new internally controlled one-step real-time RT-PCR for the molecular detection of enterovirus A71 in Africa and Madagascar. *Front Microbiol* [Internet]. 2020;11:1907.
 41. Changbing W, Yi C, Tiantian X, Xingui T, Jianbin Z, Wenkuan L, et al. A novel method to diagnose the infection of enterovirus A71 in children by detecting IgA from saliva. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(8):1059-64.
 42. Anasir MI, Poh CL. Advances in antigenic peptide-based vaccine and neutralizing antibodies against viruses causing Hand, Foot, and Mouth disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(6):1256.
 43. Foo DGW, Alonso S, Chow VTK, Poh CL. Passive protection against lethal enterovirus 71 infection in newborn mice by neutralizing antibodies elicited by a synthetic peptide. *Microbes and Infection* [Internet]. 2007;9(11):1299-306.
 44. Huang L, Wang T, Liu X, Fu Y, Zhang S, Chu Q, et al. Spatial-temporal-demographic and virological changes of hand, foot and mouth disease incidence after vaccination in a vulnerable region of China. *BMC Public Health* [Internet]. 2022;22(1):1468.
 45. Bian L, Gao F, Mao Q, Sun S, Wu X, Liu S, et al. Hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A10: more serious than it seems. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(4):233-42.
 46. Hu L, Maimaiti H, Zhou L, Gao J, Lu Y. Changing serotypes of hand, foot and mouth disease in Shanghai, 2017-2019. *Gut Pathog* [Internet]. 2022;14(1):12.
 47. Hong J, Liu F, Qi H, Tu W, Ward MP, Ren M, et al. Changing epidemiology of hand, foot, and mouth disease in China, 2013-2019: a population-based study. *Lancet Reg Health West Pac* [Internet]. 2022;20:100370.
 48. Liu LL, Liu ZK, Zhang L, Li N, Fang T, Zhang DL, et al. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot and mouth disease among children aged 5 years and younger in Ningbo (2016 to 2019). *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Internet]. 2021;53(3):491-7.
 49. Tian X, Su X, Li X, Li H, Li T, Zhou Z, et al. Protection against enterovirus 71 with neutralizing epitope incorporation within adenovirus type 3 hexon. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(7):e41381.
 50. Sun S, Jiang L, Liang Z, Mao Q, Su W, Zhang H, et al. Evaluation of monovalent and bivalent vaccines against lethal Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 infection in newborn mice. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014;10(10):2885-95.
 51. Xu L, He D, Yang L, Li Z, Ye X, Yu H, et al. A broadly cross-protective vaccine presenting the neighboring epitopes within the VP1 GH loop and VP2 EF loop of Enterovirus 71. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(31):12973.
 52. Zhang W, Dai W, Zhang C, Zhou Y, Xiong P, Wang S, et al. A virus-like particle-based tetravalent vaccine for hand, foot, and mouth disease elicits broad and balanced protective immunity. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2018;7(1):94.
 53. Li J, Hongchao J, Xin T, Xueshan X, Tian H. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Yunnan Province, China, 2008-2019. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):751.
 54. Han Y, Chen Z, Zheng K, Li X, Kong J, Duan X, et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease before and after the introduction of Enterovirus 71 vaccines in Chengdu, China, 2009-2018. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020;39(10):969-78.
 55. Du Z, Huang Y, Bloom MS, Zhang Z, Yang Z, Lu J, et al. Assessing the vaccine effectiveness for hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*

La enfermedad de mano, pie y boca en niños: una revisión sistemática

- [Internet]. 2021;17(1):217-23.
56. Lalani S, Gew LT, Poh CL. Antiviral peptides against Enterovirus A71 causing hand, foot and mouth disease. Peptides [Internet]. 2021;136:170443.
 57. Gobierno de Aragón. Información de Salud Pública para profesionales sanitarios [Internet]. Aragón: Boletín epidemiológico de Aragón; 2018 p. 1-2. Disponible en: https://www.aragon.es/documents/20127/674325/BEsA_201844.pdf/34ae2c0b-02f7-8444-1679-13ebcd268707
 58. Leung AKC, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Hand, foot, and mouth disease: a narrative review. Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov [Internet]. 2022;16(2):77-95.
 59. Guo N, Ma H, Deng J, Ma Y, Huang L, Guo R, et al. Effect of hand washing and personal hygiene on hand food mouth disease: A community intervention study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018;97(51):e13144.

Correspondencia:

José Uberli Herrera Ortiz

Dirección: Jr. Santa Asunción n.º 241. Chota, Cajamarca.

Teléfono: (+51) 976 003 080

Correo electrónico: juherrerao@unach.edu.pe

Recibido: 30 de marzo de 2023

Evaluado: 28 de abril de 2023

Aprobado: 25 de mayo 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 iD

José Uberli Herrera Ortiz  <https://orcid.org/0000-0001-8491-1132>

Anibal Oblitas Gonzales  <https://orcid.org/0000-0002-3578-7558>

Wilder Ovidio Carranza Carranza  <https://orcid.org/0000-0001-5365-9499>

Medicina científica y la creencia en lo sobrenatural

Lincoln Lavado Landeo* ^{1,a}

RESUMEN

La magia, la brujería y los milagros han acompañado a la medicina desde los inicios de la humanidad. Al comienzo se pensó que las causas de las enfermedades eran sobrenaturales, pero progresivamente, con el desarrollo del conocimiento y el advenimiento de la ciencia, se fueron encontrando explicaciones más racionales y objetivas.

Dicha racionalidad estaba basada en conceptos, juicios y raciocinios que seguían reglas lógicas. Todo ello formaba luego nuevas ideas, las mismas que no se amontonaban caóticamente, sino que se organizaban en conjuntos y sistemas ordenados, llamados teorías. Por su parte, la objetividad se relacionó con la búsqueda de verdades fácticas que concordaran con el objeto de estudio, confirmando que las ideas mantuvieran relación con los hechos mediante la observación y la experimentación, volviéndolas así reproducibles.

Durante su recorrido, las nuevas ideas se enfrentaron a muchos prejuicios teológicos, especialmente en la Edad Media. Este periodo estuvo dominado por el cristianismo católico y provocó un serio estancamiento de la medicina. La religión y la superstición frenaron los progresos: se creía en la eficacia de las reliquias sagradas y en la imposición de manos, se aceptaban las posesiones diabólicas y las curaciones a través de milagros.

En esta evolución, muchos sabios se detuvieron a pensar y analizar seriamente qué eran realmente los milagros. Entre muchos filósofos, fueron el neerlandés Baruch Spinoza y el inglés David Hume quienes, en los siglos XVII y XVIII, respectivamente, brindaron las respuestas más claras y contundentes. Ya en el siglo XXI, a pesar de los éxitos de la medicina científica, mucha gente continúa creyendo en curaciones sobrenaturales. La ciencia moderna sostiene que estos casos se presentan como consecuencia de errores en el pensamiento crítico, de malentendidos o por el uso de una lógica equivocada.

Este artículo trata de explicar las razones que fomentan la persistencia de este tipo de mentalidad, cómo la pseudomedicina la utiliza a su favor y qué podemos hacer frente a hechos que parecen inexplicables, sobre todo en el campo médico.

La objetividad y la razón nos han brindado siglos de progreso y no debemos abandonarlas. Las verdaderas "curas milagrosas" son el resultado del trabajo arduo y cuidadoso de científicos, médicos e investigadores.

Palabras clave: Ciencia; Medicina; Religión; Efecto Placebo; Ética; Conocimiento (Fuente: DeCS BIREME).

Scientific medicine and the belief in the supernatural

ABSTRACT

Magic, witchcraft and miracles have accompanied medicine since the beginning of mankind. At first, the causes of diseases were believed to be supernatural, but progressively, with the development of knowledge and the advent of science, more rational and objective explanations were found.

Rationality was based on concepts, judgments and reasoning that followed logical rules. All of these elements then formed new ideas, which did not accumulate chaotically but were organized into sets and ordered systems, called theories.

Objectivity, in turn, was related to the search for factual truths that aligned with the object of study, confirming that ideas corresponded with the facts through observation and experimentation, thus making them reproducible.

During their evolution, the new ideas were confronted with numerous theological prejudices, especially in the Middle Ages. This period was dominated by Catholic Christianity and caused a severe stagnation of medicine. Religion and superstition hindered progress: people believed in the efficacy of sacred relics and the laying on of hands as well as in diabolical possessions and healing through miracles.

In this evolution, many thinkers stopped to seriously reflect on and analyze what miracles actually were. Among many philosophers, it was the Dutch Baruch Spinoza and the English David Hume, who in the 17th and 18th centuries, respectively, provided the clearest and most compelling answers. Even in the 21st century, despite the successes of scientific medicine,

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

^a Doctor en Medicina y Filosofía.

*Autor corresponsal.

many people continue to believe in supernatural healings. Modern science maintains that these cases arise due to errors in critical thinking, misunderstandings or the use of flawed logic.

This article attempts to explain the reasons that promote the persistence of this type of mindset, how pseudomedicine uses it and how we can address events that seem inexplicable, especially in the medical field.

Objectivity and reason have given us centuries of progress, and we must not abandon them. True "miraculous healings" are the result of the hard and careful work of scientists, physicians and researchers.

Keywords: Science; Medicine; Religion; Placebo Effect; Ethics; Knowledge (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El simple hecho de estar vivo significa que en algún momento vamos a enfermarnos, y este efecto evolutivo lo compartimos con todos los seres vivos. Que el hecho de enfermarse sea inevitable jamás significó que el ser humano se haya quedado pasivo o conforme, pues, desde los inicios, buscó causas y tratamientos.

Lo primero en lo que pensó fueron etiologías sobrenaturales ⁽¹⁾. Creyó que las dolencias eran consecuencia de una ofensa a la divinidad o un castigo derivado del mal comportamiento ^(2,3). Sin embargo, eventualmente le surgirían preguntas tales como ¿por qué existen las enfermedades de nacimiento?; si un bebé nacía muerto, ¿fue también como consecuencia de sus acciones? Algunos lo achacaban a los actos de los progenitores, otros, a los pecados de una vida anterior. Pero siempre prevaleció la duda de por qué un inocente tenía que pagar cuentas ajenas ⁽⁴⁾.

También existió gente que se preguntaba por qué había tanto sufrimiento, tanto dolor y enfermedad, tanta maldad entre los hombres ⁽⁵⁻⁷⁾ en un mundo creado por una divinidad supuestamente buena y omnipotente.

A pesar de que el método científico es relativamente reciente, desde muchos siglos atrás surgieron pensadores y médicos que buscaron la verdad y un saber seguro basado en ideas coherentes alejadas del plano sobrenatural ⁽⁸⁾.

El cerebro humano es producto de una larga evolución, no surgió de la nada ni tampoco fue hecho a imagen y semejanza de ningún ser sobrenatural. Sabemos que el ser humano tiene la tendencia a atribuir intenciones, reacciones, pensamientos e incluso conciencia a cosas, fenómenos naturales, plantas y animales. Esto sucedió como consecuencia de aplicar al entorno que nos rodeaba los mismos mecanismos mentales surgidos inicialmente para la comprensión de las sociedades humanas ⁽⁹⁾. Es decir, fue una especie de hipertrofia de los dispositivos mentales destinados a las relaciones interpersonales que se aplicaron para enfrentar y explicar el mundo exterior. Todo ello, finalmente, generó a los dioses y las ideas religiosas.

Por otro lado, algunos han atribuido a la religión el origen de

la moral; sin embargo, la evidencia indica que esta es, más bien, un comportamiento automático y universal que no se relaciona con el nivel de religiosidad de la sociedad ni de la persona. El cerebro humano posee una serie de circuitos especializados en llevar a cabo comportamientos morales sociales. En la corteza frontal ventrolateral se establecen una especie de reglas o "lista de normas sociales" que dictan qué está bien y qué está mal para una determinada sociedad. Esta parte del cerebro se necesita, por ejemplo, para ajustar nuestra conducta hacia un comportamiento altruista o egoísta, dependiendo de las circunstancias ⁽⁹⁾.

Si bien es cierto que el surgimiento de los dogmas religiosos representó inicialmente una ventaja adaptativa para la cohesión humana grupal ^(10,11), más tarde se emplearon como herramienta política ^(12,13) y una forma de dominación social, especialmente contra la mujer ⁽¹⁴⁾. Es famosa la expresión alemana, atribuida al káiser Guillermo II de Prusia, que menciona que el destino tradicional femenino eran las tres K: *Kinder, Küche, Kirche* (niños, cocina, iglesia) ^(15,16).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El presente trabajo se ha realizado en base a una exploración bibliográfica orientada a la localización de publicaciones de diversos científicos y pensadores que investigaron sobre la relación de la ciencia (primordialmente la medicina) con las creencias sobrenaturales (especialmente religiosas). En primer lugar, se confeccionó una matriz para la búsqueda bibliográfica en diversos idiomas (español, inglés, portugués y alemán). En dicha búsqueda se utilizaron textos de biblioteca personal y publicaciones electrónicas de internet. Luego de finalizada esta parte, se filtraron y seleccionaron las principales publicaciones, organizándolas de manera cronológica.

Antigüedad

El dios egipcio de la medicina fue un personaje histórico divinizado: Imhotep, médico y visir del faraón Zoser. Imhotep fue venerado durante siglos y en la época de Ptolomeo (100-170 d. C.) alcanzó el rango de dios ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

En el panteón griego, el dios de la medicina fue Asclepios.

Sin embargo, al primero que se le atribuyó el poder de curar fue a Apolo, dios de la muerte súbita, plagas y enfermedades, de la curación y protección contra las fuerzas malignas.

La figura más importante de la medicina griega fue Hipócrates de Cos (460-370 a. C.). Aunque la escuela hipocrática se basaba en la errónea concepción de los cuatro humores (sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema) ⁽¹⁷⁾, constituyó el primer intento de lucha contra la charlatanería y la pseudomedicina. Las teorías desarrolladas por Hipócrates fueron recogidas seis siglos después por Galeno de Pérgamo (129-216 d. C.) en Roma ⁽¹⁾.

Edad Media

Gran parte del conocimiento médico medieval se concentró en los llamados Padres de la Iglesia, con quienes las concepciones tomaron un tinte religioso. Agustín de Hipona (354-430 d. C.) sostenía que “todas las enfermedades de los cristianos deben adscribirse a los demonios, que principalmente atormentan a los cristianos recién bautizados, incluso a los infantes sin culpa, recién nacidos” ⁽²⁰⁾. Los primeros cristianos no negaban la existencia de los dioses olímpicos, sino que los consideraban servidores de Satanás. Los demonios eran deidades paganas que “estaban molestas” por el avance del cristianismo ⁽²¹⁾.

Gregorio de Nacianceno (329-389 d. C.), arzobispo de Constantinopla, sostenía que la medicina no tenía utilidad, pues lo único eficaz era la imposición de manos ⁽²²⁾.

Se creía en la eficacia de las reliquias sagradas, por lo que su posesión representaba, también, una fuente de ingreso tanto para la iglesia como para la ciudad en la que se ubicaban ⁽²²⁾. A pesar de que se ha demostrado la inautenticidad de muchas de ellas, la creencia a menudo sobrevive.

Por ejemplo, las reliquias de Santa Rosalía de Palermo (1130-1156), protectora contra la peste y otras enfermedades infecciosas, fueron examinadas por el paleontólogo británico William Buckland (1784-1856), concluyéndose que se trataban de huesos de cabra ⁽²²⁾. Su dictamen provocó la airada reacción de las autoridades eclesiásticas, las cuales intentaron desacreditar al ilustre científico al incidir en su condición de no católico.

El primer periodo del pensamiento católico lo dominó Agustín de Hipona y el segundo, Tomás de Aquino (1224-1274), quien asoció las ideas cristianas con las aristotélicas. Aquino continuó con la defensa de la fe e invocó a la razón para defender sus argumentos ⁽²³⁾. Sin embargo, los errores anatómicos se mantenían; se asumía que el centro del cuerpo era el corazón y que allí se ubicaba el alma. El papel del cerebro era el de un simple refrigerante de sangre.

Por esa época, las frecuentes plagas y pestes se atribuían a la cólera de Dios o a la acción de los demonios. La peste negra de 1348 provocó una explosión de supersticiones en diversos lugares ⁽²⁴⁾. Una táctica para mitigar el enfado divino fue la persecución de judíos: en Baviera mataron doce mil; en Erfurt, a trece mil; en Estrasburgo quemaron a dos mil ⁽²²⁾, y así en otros lugares más. Otro método recomendado por el clero fue la donación de tierras a la Iglesia ⁽²²⁾.

En este periodo no solo se preferían estas creencias, sino que también se desaprobaba el estudio científico de la medicina. La anatomía humana estaba prohibida porque interfería con la resurrección ⁽¹⁷⁾.

Los enfermos mentales cayeron en manos de exorcistas y perseguidores de brujas y hechiceros. La locura era considerada posesión diabólica ⁽¹⁷⁾. Muchas veces la curación podía realizarse por exorcismo, tocando una reliquia o a través de la orden de un hombre santo para expulsar al demonio. Pronto se consideró que la mejor forma de arrojar al mal espíritu era torturándolo o humillando su orgullo, para lo cual se usaron malos olores y sustancias desagradables. Cuando estos métodos fallaban, el paciente era azotado, incluso torturado. Solo en Viena, en 1583, los jesuitas expulsaron a 12 652 “diablos” ⁽²²⁾. Año tras año, miles de indefensos esquizofrénicos fueron puestos en manos de crueles carceleros.

La Edad Media fue una época oscura en la que la ciencia y la medicina fueron vilipendiadas ^(25,26) hasta el punto en el que su desarrollo tuvo que hacerse a escondidas, cuando había suerte ⁽²⁷⁾.

Renacimiento y Edad Moderna

En el Renacimiento se produjo un fenómeno relacionado a la hechicería y ligado a la locura. En 1486, los dominicos alemanes Kramer y Sprenger publicaron el *Malleus maleficarum* (Martillo de las brujas) ⁽²⁸⁾. La bula *Summis desiderantes affectibus* del papa Inocencio VIII reconoció la existencia de hechiceras y nombró a los mencionados monjes inquisidores para que investigasen los delitos de brujería en las provincias del norte de Alemania. La influencia del “Martillo” se incrementó debido a que la imprenta esparció su efecto, causando gran impacto en Francia, Italia e Inglaterra.

Se sostenía que la brujería era más frecuente en mujeres por la inherente maldad femenina. La acusación más común era la de ocasionar tormentas y relámpagos ⁽²²⁾. Se redactó una relación de preguntas que se aplicaba a las sospechosas bajo tortura hasta que “confesaran” las respuestas esperadas. Cientos de miles fueron quemadas por brujería en trescientos años de campaña ^(22,29). Muchas de estas supuestas hechiceras hoy serían consideradas enfermas mentales.

Los protestantes también se sumaron a esta insania. Jacobo I de Inglaterra (1566-1625) escribió *Daemonologie*, un estudio sobre los demonios, hombres lobo y vampiros. El libro buscaba demostrar que las artes diabólicas siempre habían existido, justificando su caza, juicio y castigo. La ley contra la brujería aprobada en su reinado estuvo vigente hasta 1736. La última bruja en Escocia fue quemada en 1722⁽²²⁾.

Andrés Vesalio (1514-1564) logró superar la censura oficial de su tiempo, convirtiéndose en el primero en practicar anatomía científica. Su obra fue una de las más influyentes de la época^(30,31). Vesalio gozó de la protección del emperador Carlos V, pero, cuando asumió Felipe II, ya no pudo obtener más cadáveres para disecar. Por esa época, la iglesia proclamaba la existencia de un hueso indestructible a partir del cual se produciría la resurrección de los muertos en el Juicio Final. Vesalio, al ser consultado, negó haber encontrado tal hueso, lo que le generó la enemistad del clero.

Finalmente, los seguidores de Galeno denunciaron a Vesalio ante la Inquisición por haber practicado autopsia a una aristócrata española mientras su corazón presuntamente latía (hoy se sabe que esta versión fue una calumnia). Por influencia del rey, se le permitió hacer penitencia peregrinando a Tierra Santa⁽²²⁾. Vesalio viajó a Jerusalén; sin embargo, a su retorno el barco naufragó, logró atracar en la isla de Zante y, poco después, murió de agotamiento.

Ochenta años después, el inglés William Harvey (1578-1657), descubridor de la circulación sanguínea, ya no sufrió tal hostigamiento⁽¹⁷⁾. La opinión sobre asuntos médicos se había vuelto más liberal, en especial en los países protestantes.

En 1687, Isaac Newton y su descubrimiento^(32,33) hicieron que muchos creyeran que Dios había creado la Naturaleza y decretado las leyes naturales sin una nueva intervención, salvo la revelación de la religión cristiana. Sin embargo, algunos todavía pensaban que era impío pensar que los rayos y relámpagos fueran fenómenos naturales y no actos divinos.

Los viejos prejuicios teológicos se despertaban cada vez que surgía alguna novedad importante. La variolización, descubierta por Edward Jenner (1749-1823)⁽¹⁷⁾, desató una tempestad de protestas eclesiásticas. En esa época, la viruela se había convertido en una terrible plaga. Jenner empezó a probar su método en un niño sano de ocho años y luego en adultos, con resultados muy favorables. Incluso la Sorbona se pronunció en contra, basándose en razones teológicas. Los pastores escoceses protestaron porque se estaba “tratando de desafiar el juicio divino”. Otros clérigos sostenían que se trataba de “un insolente desafío a los cielos y a la voluntad misma de Dios”^(22,34). Sin embargo, la disminución del número de muertos fue tan evidente que

los sermones no contrarrestaron el terror a la enfermedad. En 1768, la propia emperatriz Catalina y su hijo se dejaron inocular. Y en 1805, Napoleón dio la orden de vacunar a toda su tropa.

En 1885, un sacerdote de Montreal sostuvo: “Si estamos afligidos por la viruela, es porque tuvimos un carnaval el último invierno, festejando la carne, lo que ha ofendido al Señor”⁽⁷⁾. Por esa razón, ordenó una procesión, un solemne llamamiento a la Virgen y el cuidadoso uso del rosario.

Otro conflicto sucedió con el descubrimiento de los anestésicos. El médico escocés James Simpson (1811-1870) describió las propiedades del cloroformo⁽¹⁷⁾ y lo introdujo exitosamente en la práctica médica general. Simpson lo recomendó también para el parto, pero el clero reaccionó porque eso iba contra la voluntad divina, pues Dios le dijo a Eva: “Con dolor parirás los hijos”. El asunto solo se superó cuando la reina Victoria aceptó ser anestesiada durante el nacimiento del príncipe Leopoldo de Albany, en 1853.

El daño que la teología ha hecho a la medicina no ha sido a través de impulsos crueles, sino brindando un carácter aparentemente sagrado a prácticas basadas en la ignorancia y en la superstición.

A partir del siglo XVII, el método científico empezó a imponerse en la ciencia física. Basada en esta metodología, a finales del siglo XIX^(35,36), surgió la medicina moderna, y con ella llegaron la teoría microbiana, los antibióticos, la asepsia, las hormonas, los corticoides, las transfusiones sanguíneas, modernas técnicas quirúrgicas y demás⁽³⁷⁾.

Edad Contemporánea

Una extrema preocupación por la salud ha conducido a la población del siglo XXI a una paradoja: la gente se adhiere más fácilmente a remedios no validados, cuando ha sido precisamente la medicina científica la que ha hecho nuestra vida más larga y saludable⁽³⁸⁾.

A pesar de los evidentes éxitos de la medicina científica —como el incremento de la expectativa de vida y la disminución de la mortalidad infantil—, esta se ve desafiada, actualmente, por creencias irracionales y terapias pseudocientíficas, mal llamadas “alternativas”⁽³⁹⁾. Existe la idea, muy generalizada, de que los tratamientos alternativos no hacen daño y que no se pierde nada probándolos⁽¹⁷⁾.

Así, la salud se ha convertido en un campo de batalla entre la ciencia y la superstición. Vivimos una etapa en donde los “hechos alternativos” y las noticias falsas están por todas partes. Uno de los engaños médicos más dañinos del último siglo ha sido la conexión entre vacunas y autismo, que se originó con una publicación realizada por Andrew Wakefield en la prestigiosa revista *The Lancet*. Más tarde se comprobó

que Wakefield tenía conflicto de intereses, por lo que fue declarado “no apto para el ejercicio de la medicina” debido a su comportamiento antiético e irresponsable. Por su lado, la revista se retractó ⁽⁴⁰⁾, aclarando que las conclusiones de dicha publicación eran completamente falsas.

Sin embargo, los medios de comunicación siguieron difundiendo diversas historias que desafiaban la realidad a pesar de la gran cantidad de evidencia que, año tras año, decía lo contrario.

En la actualidad, mucha gente todavía acepta fácilmente, y sin prueba alguna, las llamadas “curaciones mágicas” ^(41,42). Por su lado, la intervención de la teología en cuestiones médicas tampoco ha terminado. Los textos y decretos eclesiásticos todavía tienen influencia en temas importantes como el control de la natalidad, el aborto, la eutanasia, la homosexualidad ⁽⁴³⁾, entre otros.

En 1994, Juan Pablo II beatificó a la pediatra y laica católica Gianna Beretta (1922-1962), que se negó a ser operada de cáncer uterino, una intervención que le habría salvado la vida estando embarazada ⁽⁴⁴⁾. Gianna era antiabortista y consideraba que la vida del feto era más valiosa que la de la madre, por eso murió y dejó a tres menores huérfanos. A pesar de que esta decisión es más digna de lástima que de admiración, hoy Gianna es patrona de las mujeres embarazadas y las enfermas con cáncer uterino y mamario.

¿Qué es un milagro?

La historia de un milagro nunca proviene de un testigo *in situ*. Más bien, es un relato que ha pasado por un gran número de personas y termina siendo desvirtuado y distorsionado ⁽⁴⁵⁾. En muchas ocasiones, la fuente original suele ser un simple rumor.

Los *Homo sapiens* somos seres sociales y nuestra estructura cerebral nunca ha dejado de evolucionar (en realidad nada deja de evolucionar) ⁽⁹⁾. Nuestra mente está preprogramada evolutivamente para observar rostros de otros seres humanos, incluso donde no los hay ^(46,47). Por esta razón, la gente imagina a menudo caras en patrones de nubes, en manchas de humedad en la pared, en el fondo de ollas, o en cualquier otro lugar.

El filósofo Baruch Spinoza (1632-1677) sostenía que nada ocurre jamás en contraposición con la naturaleza ni fuera de sus leyes, si bien la conocemos de manera limitada e imperfecta ^(48,49). Así, el milagro solo es un fenómeno cuya causa natural el hombre no puede explicar basado en su analogía con otros fenómenos observados habitualmente ⁽⁴⁸⁾. Según Spinoza, todo lo que es contrario a la Naturaleza es contrario a la razón, y lo contrario a la razón es incongruente, por tanto, debe ser rechazado ⁽⁵⁰⁾.

Para el célebre filósofo escocés David Hume (1711-1776), el

milagro también era una trasgresión a la ley natural ⁽⁵¹⁾, como caminar sobre el agua, convertir una rana en príncipe, transformar agua en vino, detener un reloj con el poder de la mente, resucitar a un muerto, etc. Frente a cualquiera de estas situaciones, Hume sostuvo lo siguiente:

“Ningún testimonio es suficiente para establecer un milagro, a menos que el testimonio sea de tal tipo que su falsedad resulte más milagrosa que el hecho que trata de establecer” ⁽⁵²⁾.

Si para Spinoza el milagro era un absurdo, para Hume simplemente era algo no creíble. Supongamos que un gran amigo sostiene que ha visto un cerdo volando. No importa la confianza o la honestidad que él posea, la posibilidad de que diga una mentira o sufra una alucinación es menos milagrosa que aceptar que un cerdo pueda volar. Por eso, la explicación más probable es que este amigo se equivocó, mintió o tuvo una alucinación.

Sobre lo mismo, Richard Dawkins nos brinda otro ejemplo. En mayo de 1917, en Fátima, Portugal, tres niños pastores afirmaron haber presenciado a una mujer “más brillante que el Sol”, llamada Virgen María, muerta muchísimo tiempo atrás y venerada en esa localidad casi como a una diosa. Ella les dijo que regresaría los 13 de cada mes hasta el 13 de octubre, encomendándoles rezar el rosario ⁽⁴⁶⁾.

Los rumores del supuesto milagro se extendieron y el día señalado acudieron más de setenta mil personas. Las versiones sobre lo que se supone que hizo la virgen con el Sol difieren. Para unos parecía que bailaba; para otros, giraba; otros terceros dijeron: “el sol pareció desplomarse del cielo y precipitarse sobre la aterrada multitud” ^(46,51).

La virgen solo fue vista por los niños, manteniéndose invisible para los demás. Pero cerca de setenta mil personas vieron que el Sol se movía. Aplicando el razonamiento de Hume, existen tres alternativas:

1. El Sol realmente se movió en el cielo y se dirigió a la aterrada multitud (o la Tierra se acercó).
2. Ni el Sol ni la Tierra se movieron. Las setenta mil personas experimentaron una alucinación simultánea.
3. No ocurrió nada en absoluto. Todo el incidente se exageró o simplemente se inventó.

Dawkins menciona que la tercera posibilidad es la menos improbable. Para aceptarla no es necesario trasgredir ninguna ley de la Naturaleza, basta con creer que alguien contó una mentira de que “setenta mil personas vieron al sol moverse”, y que esta, al repetirse, se fue extendiendo como cualquier leyenda urbana ⁽⁴⁶⁾ o como las *fake news* que recorren actualmente el internet.

Si consideramos la primera posibilidad, habría sido una catástrofe. La Tierra hubiera salido de su órbita, habría

caído sobre el Sol y hubiera sido el fin del mundo.

Hume nunca sostuvo que los milagros fueran imposibles⁽⁵³⁾, solo aconsejó que pensáramos en un milagro como un hecho improbable, que estimemos y comparemos su improbabilidad con otras alternativas (entre ellas, una alucinación, una mentira o un fraude).

Curaciones milagrosas y pseudomedicina

El filósofo alemán Friedrich Nietzsche no se refería al hombre como animal racional ni como animal político ni tampoco como animal social, sino como “animal fantástico”⁽⁵⁴⁾ porque, para habitar este mundo, necesitaba fabricar ficciones o ilusiones^(45,55).

Cuando ocurren curas “milagrosas”, la secuencia es típica; usualmente se trata de un paciente que sufre una enfermedad crónica incurable (diabetes, hipertensión) o grave (cáncer) a la que la medicina moderna no logra dar solución⁽⁵²⁾. El enfermo, en medio de su angustia, acude a la llamada medicina “alternativa” o ruega por un milagro^(56,57).

La pseudomedicina tiene el mágico atractivo de utilizar el prestigio de las sabidurías tradicionales y milenarias, cubriéndose de un aura de profundo conocimiento^(58,59). Estas prácticas no validadas se basan en la existencia de energías sobrenaturales inconsistentes con las actuales leyes de la física (como biocampos, energía “vital”, meridianos de energía, chackras, etc.)⁽⁶⁰⁾, la mayoría de las cuales es solo puro charlatanismo. La expectativa de que algún espíritu o cierta divinidad pueda actuar materialmente sobre la afección, aliviando o curando enfermedades a través de un milagro, es la última esperanza.

Radford afirma que muchas de las llamadas “curaciones milagrosas” son simplemente el resultado de un malentendido, una lógica mal empleada, errores en el pensamiento crítico o producto de la incertidumbre común del conocimiento médico⁽⁶¹⁾.

La impresión de que ha ocurrido un milagro puede ser creada por algo tan simple y común como un diagnóstico equivocado. Muchas veces, el médico diagnostica erróneamente; luego, el paciente acude al chamán o curandero que afirma poder curar el problema; más tarde, los exámenes y estudios confirman que el paciente está sano. Esto es interpretado como una prueba concluyente y se da por descontado que ha ocurrido un milagro, sin llegar a considerar la posibilidad de que el diagnóstico inicial había sido incorrecto.

La medicina científica necesita demostrar la posibilidad de acción de cualquier ente espiritual sobre la materia⁽³⁷⁾. Incluso podríamos preguntarnos por qué un dios omnisciente tendría que suspender la ordenación del mundo que él mismo estableció, a través de un milagro. Por eso, todo

médico debe tener siempre en cuenta el análisis racional recomendado por David Hume⁽⁶²⁾.

Recordemos, también, que algunos casos mejoran por efecto placebo o como parte de la historia natural de la enfermedad⁽⁶³⁾.

Lo cierto es que aquellos que buscan soluciones milagrosas en estas prácticas médicas no validadas muchas veces terminan engañados y estafados, con un cuadro igual o peor que antes.

CONCLUSIONES

Aunque la medicina moderna tiene un espectacular historial de éxito, no es perfecta. Cuando un tratamiento médico no genera una buena respuesta, cae en desuso y es reemplazado por otro^(64,65). También los pacientes deben comprender que los médicos, como seres humanos, podemos equivocarnos.

Si algún resultado nos parece inexplicable, estamos frente a dos alternativas: en realidad no ha ocurrido (el observador se equivocó, mintió o lo engañaron) o sucedió algo que aún no hemos descubierto^(66,67). Al enfrentarnos a un resultado que no podemos explicar, no debemos detenernos hasta lograr una respuesta. Como científicos, lo que debemos evitar decir es “esto es un milagro” o “esto es sobrenatural”. La respuesta apropiada a esos misterios debería ser “esto es algo que aún no entendemos, y es en lo que debemos trabajar”.

Es la verdad, no la fe, la que libera^(68,69). La objetividad y la razón nos han alejado de la superstición y nos brindaron siglos de progreso; abandonarlas sería una locura. Las verdaderas curas milagrosas son el resultado del trabajo arduo y cuidadoso de científicos, médicos e investigadores.

Contribución de los autores: El autor participó en la conceptualización, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Fuentes de financiamiento: El autor financió este artículo.

Conflictos de interés: El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Madrid: Salvat; 1978.
2. Duffin J. History of medicine: a scandalously short introduction. Third edition. Toronto; Buffalo; London: University of Toronto Press; 2021.
3. Buzzi A, Doinsenbant AR. Evolución histórica de la medicina. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
4. Frisnacho Velarde Ó. Concepción mágico-religiosa de la Medicina en la América Prehispánica. Acta Méd Peruana. 2012;29(2):121-7.

5. Solé J. Schopenhauer: El pesimismo se hace filosofía. 1ª ed. Barcelona: EMSE EDAPP; 2015.
6. Schopenhauer A. Parerga y paralipomena. Madrid: Trotta; 2006.
7. Schopenhauer A. El mundo como voluntad y representación I. 2ª ed ed. Madrid: Trotta; 2022.
8. Broncano F. Saber en condiciones: Epistemología para escépticos y materialistas. Buenos Aires: Antonio Machado; 2003.
9. Arsuaga JL, Martín-Loeches M. El sello indeleble: Pasado, presente y futuro del ser humano. España: Penguin Random House Grupo Editorial España; 2013.
10. Guerra Pérez F. Historia de la medicina. 3rd ed. Madrid: Capitel Ediciones, S.L.; 2007.
11. Duch L. Antropología de la religión. España: Empresa Editorial Herder; 2001.
12. Kant I. Fundamentación de la metafísica de las costumbres. Madrid: Ediciones Encuentro; 2003.
13. Nierzsche F. Genealogía de la Moral. Ciudad de México: Editores Mexicanos Unidos; 2020.
14. Beauvoir S de. El segundo sexo. 1a edición. Madrid: Cátedra: Universidad de Valencia; 2005.
15. Eckart WU. Geschichte der Medizin. 4., überarb. und erg. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2001.
16. Sánchez Muñoz C. Simone de Beauvoir: del sexo al género. Barcelona: Shackleton books; 2019.
17. Sánchez González MA. Historia de la medicina y humanidades médicas. España: Elsevier Masson; 2012.
18. Bazzocchi G. La cirugía y trepanación durante el incanato. Vol. 4. Lima: Revista de la Universidad Católica; 1936.
19. Elferink JGR. The Inca healer: empirical medical knowledge and magic in pre-Columbian Peru. *Rev Indias*. 2015;75(264):323-50.
20. San Agustín, Salvador Antuñano A. La Ciudad de Dios. 2nd ed. Madrid: Editorial Tecnos; 2010.
21. Diaz NF. La historia de la medicina y de la enfermedad: metáforas del cuerpo y de las instituciones. De la edad media al siglo XIX. *Thematá: Revista de Filosofía*. 2012;(45):109-18.
22. Bertrand R. Religión y ciencia. México: Fondo de Cultura Económica; 1951.
23. Marias J. Historia de la filosofía. Madrid, España: Alianza Editorial, S.A.; 2017.
24. Russell B. Historia de la filosofía occidental. Madrid: Espasa Libros, SL; 1946.
25. Chaui M. Convite à Filosofia. São Paulo: Editora Ática; 2000.
26. Comte-Sponville A. Invitación a la filosofía. Barcelona: Ediciones Paidós Ibérica; 2002.
27. Klimovsky G. Las desventuras del conocimiento científico: Una introducción a la epistemología. 3ª ed. Buenos Aires: A-Z editora; 1997.
28. O'Connor D. Routledge Philosophy GuideBook to Hume on Religion. 1ª ed. Londres: Routledge; 2001.
29. Mills J. Inventando a Dios: Psicología de la creencia y el auge de la espiritualidad secular. Lima: Ediciones de Filosofía Aplicada; 2022.
30. Romero Reveron R. Andreas Vesalius (1514-1564): Fundador de la Anatomía Humana Moderna. *Int J Morphol*. 2007;25(4):847-50.
31. Lavado L. Historia de la oftalmología. 1ª ed. Lima: Grupo Editorial Arteidea E.I.R.L.; 2014.
32. Newton I. Principios matemáticos de la filosofía natural. Madrid: Alianza Editorial; 2022.
33. Bunge M. La ciencia. Su método y su filosofía. España: Editorial Laetoli; 2013.
34. Russell B. The scientific outlook. Lima: SARPE, S. A.; 1983. 1-216 p.
35. Bunge M. Ética y Ciencia. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Siglo Veinte; 1960.
36. Bunge M. Seudociencia e ideología. Madrid: Alianza Editorial; 1989.
37. Bunge M. Filosofía para médicos. Barcelona: Gedisa Editorial; 2012.
38. Gadamer HG. El estado oculto de la salud. Barcelona: Gedisa Editorial; 2009.
39. Jaspers K. La práctica médica en la era tecnológica. Barcelona: Gedisa Editorial; 1988.
40. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351(9103):637-41.
41. Bunge M. Epistemología. 4ª ed. México: Siglo XXI Editores; 2004.
42. Bunge M. Vigencia de la filosofía. 2a ed. Lima: Fondo editorial de la UIGV; 2009.
43. Prange De Oliveira A. La homosexualidad, un problema para la Iglesia Católica. Deutsche Welle(DW); 2020. Disponible en: <https://www.dw.com/es/la-homosexualidad-un-problema-para-la-iglesia-cat%C3%B3lica/a-55365650>
44. Mosterin J. La naturaleza humana. Madrid: Espasa; 2006.
45. Tanzella-Nitti G. Milagro. Diccionario Interdisciplinar Austral; 2016. Disponible en: <http://dia.austral.edu.ar/Milagro>
46. Dawkins R. La magia de la realidad: Cómo sabemos que algo es real. 1ª ed. España: Espasa; 2011.
47. Hume D. Tratado de la naturaleza humana. España: Editorial Tecnos; 2005.
48. Spinoza B de. Tratado teológico-político. España: Alianza Editorial; 2014.
49. Solé J. Spinoza: La filosofía al modo geométrico. España: Bonal letra Alcompas; 2015.
50. Spinoza B. Ética. Madrid: Editorial Gredos; 2017.
51. Hume D. Resumo de um tratado da natureza humana. Porto Alegre: Editora Paraula; 1995.
52. Hume D. Investigación sobre el conocimiento humano. 5ª ed. Madrid: Alianza Editorial; 1988.
53. López Sastre G. Hume: Cuándo saber ser escéptico. Barcelona: Bonal letra Alcompas; 2015.
54. Llácer T. Niersche: El superhombre y la voluntad de poder. España: Bonal letra Alcompas; 2015.
55. Meseguer Campillo A. El enigma de la religión. *Arbor*. 2002;171(676):637-51.
56. Braithwaite J. The medical miracles delusion. *J R Soc Med*. 2014;107(3):92-3.
57. French ER. Origins of humans and their religions. Pittsburgh: Dorrance Publishing; 2013.
58. Guzmán Jorquera A. Epistemología [Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2005. Disponible en: <https://investigacion-bge.jimdofree.com/epistemolog%C3%ADa-de-la-investigaci%C3%B3n/>
59. Mulet JM. Medicina sin engaños. España: Ediciones Destino; 2015.
60. Honderich T, Trevijano CG, Garrido M. Enciclopedia Oxford de filosofía. Tecnos; 2008.
61. Radford B. Medical “Miracles” Not Supported by Evidence. *Livescience*; 2006. Disponible en: <https://www.livescience.com/909-medical-miracles-supported-evidence.html>
62. Krebs C, Weinberg J, Akesson E, Dilli E. Neurociencia. 2ª ed. España: Wolters Kluwer; 2019.
63. Comte-Sponville A. La felicidad, desesperadamente. Buenos Aires: Ediciones Paidós Ibérica; 2001.
64. Ferry L. Aprender a vivir: Filosofía para mentes jóvenes. Madrid: Editorial Taurus; 2007.
65. Lavado L. Epistemología e investigación. 1ª ed. Lima: Fondo Editorial Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle; 2020.
66. Mosterin J. Lo mejor posible: Racionalidad y acción humana. España: Alianza Editorial; 2008.
67. Musso P. Formas de epistemología contemporánea: Entre realismo y anti-realismo. Lima: Fondo Editorial UCSS; 2012.

68. Lavado L. Los roles de la filosofía. Lima: Fondo editorial de la UIGV; 2007.
69. Lavado L. Células madre embrionarias: Aplicaciones médicas y controversias éticas. Lima: Editorial Savemecom SAC; 2015.

Correspondencia:

Lincoln Lavado Landeo

Dirección: Av. San Luis 2249. San Borja. Lima, Perú.

Teléfono: +51 999269016

Correo electrónico: lincolnlavadolandeo@gmail.com

Recibido: 06 de julio de 2023

Evaluado: 13 de julio de 2023

Aprobado: 01 de agosto 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 iD

Lincoln Lavado Landeo

 <https://orcid.org/0000-0002-8821-5940>

Influencia de un tratamiento activo en la calidad de vida, dolor y depresión en mujeres con fibromialgia: artículo de revisión

Vildane Felipe Oliva-Estupiñan^{1,a}; Marlene García-Quintana*^{2,b}

RESUMEN

La fibromialgia es un síndrome que produce dolor muscular generalizado y difuso acompañado de fatiga, aunque también aparecen diversos síntomas, como depresión, ansiedad, alteración del sueño y del descanso, alodinia, problemas cognitivos, psicológicos y sociales. Esta sintomatología ocasiona que la calidad de vida de los pacientes se vea altamente afectada. Las formas de presentación de la patología aumentan la dificultad para el diagnóstico y el tratamiento de los profesionales que abordan a estos pacientes, para lo que destaca una prevalencia de 21:1 a favor de las mujeres sobre los hombres. Por otro lado, esta enfermedad conlleva un coste económico alto, pues 2/3 de los gastos no se invierten directamente para tratar la patología, por lo que se consideran perdidos.

El objetivo de esta revisión es demostrar la eficacia de la adición de diferentes tratamientos activos, en comparación con el tratamiento farmacológico usual, en cuanto a la mejora de la calidad de vida y la reducción del dolor y la depresión en mujeres con fibromialgia. Para ello, se emplearon las bases de datos WOS, Cochrane Library y PubMed. Se seleccionaron siete artículos cuyo objetivo fue analizar la eficacia y seguridad del ejercicio terapéutico, una herramienta altamente costo-efectiva, como parte del tratamiento en mujeres con fibromialgia. Se seleccionaron ensayos clínicos con, al menos, un grupo de intervención que realizaba algún tipo de actividad física.

Los artículos indicaron que el ejercicio físico como terapia añadida tiene beneficios en la calidad de vida, el alivio del dolor y la disminución de la depresión en mujeres con fibromialgia en comparación con aquellos grupos que simplemente seguían el tratamiento usual. Por ello, podemos concluir que el tratamiento usual (basado en fármacos), acompañado de un tratamiento activo, presenta mayores beneficios en las tres dimensiones ya mencionadas si lo comparamos con el tratamiento exclusivamente con fármacos.

El tratamiento activo se considera seguro si deseamos añadirlo a la caja de herramientas que tenemos para tratar la sintomatología de la fibromialgia. Dependiendo de la sintomatología del paciente, y de sus gustos y preferencias, podríamos recomendarle o pautarle distintos tipos de actividad física para así favorecer su adherencia e individualizar cada caso.

Palabras clave: Fisioterapia; Fibromialgia; Calidad de Vida; Ejercicio; Dolor (Fuente: DeCS BIREME).

Influence of an active treatment on quality of life, pain and depression in women with fibromyalgia: a review article

ABSTRACT

Fibromyalgia is a syndrome that causes generalized and diffuse muscle pain accompanied by fatigue, although other symptoms also appear, such as depression, anxiety, sleep and rest disturbances, allodynia, and cognitive, psychological and social problems. These symptoms notably affect the patients' quality of life. The forms of presentation of the pathology increase the difficulty of diagnosis and treatment for professionals who treat these patients, with a significant prevalence ratio of 21:1 in favor of women over men. On the other hand, this disease entails a high economic cost, as 2/3 of the expenses are not directly invested to treat the pathology; therefore, they are considered losses.

The objective of this review is to demonstrate the effectiveness of adding various active treatments, compared to the usual pharmacological treatment, in improving quality of life and reducing pain and depression in women with fibromyalgia. For this purpose, the WOS, Cochrane Library and PubMed databases were used. Seven articles were selected, aimed at analyzing the effectiveness and safety of therapeutic exercise, a highly cost-effective tool, as part of the treatment of women with fibromyalgia. Clinical trials were selected with at least one intervention group that performed some type of physical activity.

1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). España.

2 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), grupo de investigación. España.

^a Fisioterapeuta; ^b doctorado en Ciencias Sanitarias, personal docente investigador de la ULPGC.

*Autor corresponsal.

The articles indicated that physical exercise as an additional therapy provided benefits in quality of life, pain relief and reduction of depression in women with fibromyalgia compared to those groups that simply followed the usual treatment. Therefore, we can conclude that the usual (drug-based) treatment, accompanied by an active treatment, offers greater benefits in the three abovementioned aspects when compared to treatment with drugs alone.

Active treatment is considered safe to add to our toolbox for treating the symptoms of fibromyalgia. Depending on the patient's symptoms, tastes and preferences, we could recommend or prescribe different types of physical activity to promote adherence and tailor the treatment for each case.

Keywords: Physical Therapy Modalities; Fibromyalgia; Quality of Life; Exercise; Pain (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es un síndrome que produce, principalmente, dolor muscular generalizado y difuso acompañado de fatiga ⁽¹⁾. Su etiología es desconocida; se dice que es una alteración multifactorial que compromete las vías del dolor, tanto periférica como central ⁽²⁾. También, viene acompañada de diversos síntomas como depresión, ansiedad, alteración del sueño y descanso, alodinia, problemas cognitivos, psicológicos y sociales, entre otros ⁽³⁾.

Todo esto hace que la calidad de vida de los pacientes que padecen esta condición se vea mermada desde diferentes aspectos, haciendo que su tratamiento y diagnóstico sean difíciles de realizar y estructurar, lo que impide llegar a un consenso de todos los profesionales que abordan al paciente ⁽⁴⁻⁶⁾.

En España, la prevalencia de la fibromialgia es de 2,45 % ⁽⁶⁾. Está situada entre otras enfermedades reumatológicas y musculoesqueléticas comunes y bien conocidas, como la osteoartritis (6,2 %), y por encima de la artritis (0,5 %) ⁽⁷⁾. Se debe destacar especialmente la frecuencia que tiene el género femenino sobre el masculino (21:1) y las edades comprendidas entre 40 y 49 años ⁽⁸⁾. Respecto a la situación en el resto del mundo, la prevalencia de la fibromialgia va desde el 0,3 % al 9,3 %, con una media de 2,7 %, bastante parecida a la española (3 %); curiosamente, donde sí existen diferencias respecto a otros países es en la relación mujeres-hombre, en la que, por orden de mayor a menor, España se encuentra en primera posición, seguida de América del Sur (12:1), Asia (5:1), Norteamérica (4:1) y Europa (3:1) ⁽⁶⁻¹⁰⁾.

La complejidad diagnóstica, dada por la sintomatología de esta enfermedad, ocasiona que el gasto sea elevado ⁽¹¹⁾. Esto supone una razón añadida para investigar e invertir en la patología, además de lo que supone el sufrimiento y la incertidumbre de los pacientes que la padecen ⁽¹²⁾. En

España se habla de un coste de alrededor de 9982 euros, de los cuales el 32 % corresponde a gastos sanitarios directos y el 68 % restante, a gastos indirectos atribuidos a los gastos de la productividad de trabajo perdido ⁽¹³⁾.

La falta de marcadores objetivos que ayuden al reconocimiento de la enfermedad ha sido un obstáculo en muchos aspectos: los estudios, el manejo clínico, el tratamiento, el reconocimiento social y, obviamente, el diagnóstico ⁽¹⁴⁾. Existen quejas por la falta de precisión respecto al reconocimiento del dolor, la falta de estandarización clínica del algómetro, la idea de “todo o nada” en vez de un continuo de la enfermedad y el no tener en cuenta en el diagnóstico los demás síntomas de la fibromialgia (fatiga, depresión, entre otros) ⁽¹⁵⁾.

En 2016, el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) realizó una revisión sistemática, cuyos resultados se mantienen vigentes en la actualidad, para compensar algunas limitaciones que presentaban sus anteriores criterios diagnósticos establecidos ⁽⁸⁾. Los criterios actuales del ACR (2016) se establecieron en cuatro condiciones:

1. Índice de dolor generalizado (WPI, por las siglas en inglés de *Widespread Pain Index*) ≥ 7 y escala de severidad de síntomas (SS-Score, por las siglas en inglés de *Symptom Severity Score*) con puntuación ≥ 5 , o WPI: 4-6 y SS-Score con puntuación ≥ 9 .
2. Dolor generalizado, el cual se define como dolor presente en cuatro de cinco zonas. Se propone utilizar un mapa corporal, como el *Michigan Body Map*. (La mandíbula, el pecho y el dolor abdominal no están incluidos en la definición de dolor generalizado) (Figura 1).
3. Los síntomas deben estar presentes durante al menos tres meses.
4. Un diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades, por lo tanto, es válido frente a otros diagnósticos.

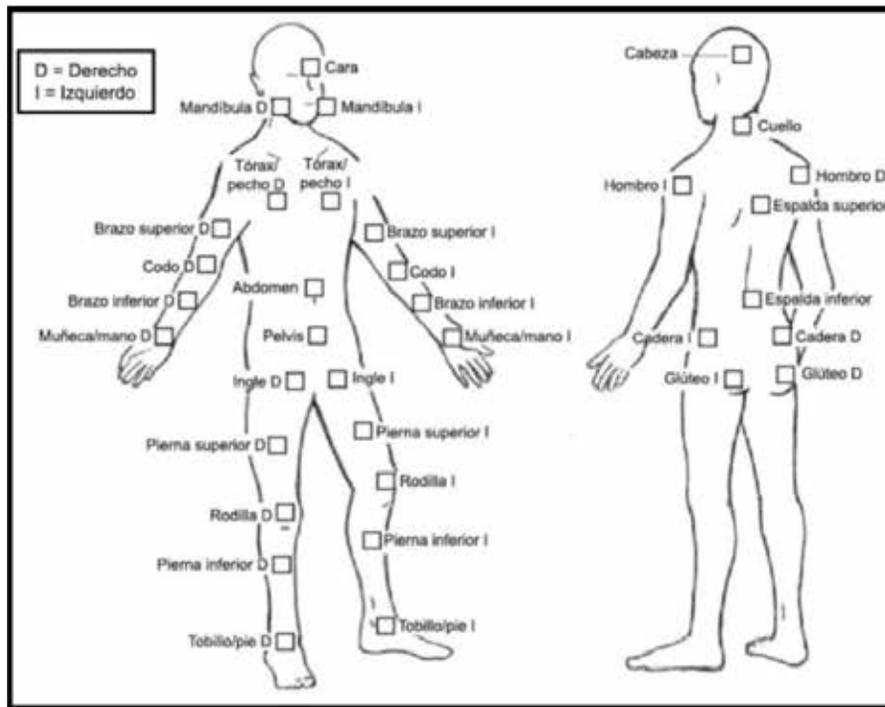


Figura 1. Michigan Body Map⁽⁹⁾

Recomendado para el diagnóstico de dolor generalizado según Wolfe et al.⁽⁸⁾.

El tratamiento de la fibromialgia se basa en tres pilares fundamentales, los cuales forman un tratamiento multidisciplinar completo. Este se divide en una parte farmacológica, la realización de ejercicio físico y la educación del dolor⁽¹⁶⁾.

Al abordar la terapia farmacológica, existe una diversidad de opciones de tratamientos y fármacos⁽¹⁷⁾. Las opciones de tratamiento farmacológico se centran en la reducción de síntomas y no en la curación de la enfermedad⁽¹⁸⁾. No existe un fármaco aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos como indicación directa para la fibromialgia, pero existen estudios cegados que demuestran la utilidad de diversos fármacos^(7,19).

El tratamiento farmacológico tiene un problema intrínseco al que también se enfrentan los pacientes con fibromialgia (y más siendo una enfermedad crónica): la no adherencia al tratamiento, la cual impacta directamente en la eficacia del tratamiento y los costos del sistema de salud⁽²⁰⁾. Según un estudio, la no adherencia al tratamiento farmacológico incrementa en 12 el riesgo de una mala calidad de vida en estos pacientes^(20,21).

En cuanto a la educación del dolor, se sabe que informar a las personas afectadas de fibromialgia sobre la enfermedad

y su tratamiento las ayudará a mejorar su sintomatología⁽²²⁾. Hay que ponerse en contexto, primero, sobre cómo afecta a la modulación cerebral el dolor en esta enfermedad⁽²³⁾. El dolor y su cronicidad están muy condicionados por las creencias del paciente, el aprendizaje y la memoria, tanto que hasta modulan la química cerebral y la respuesta que tiene ante diferentes situaciones⁽²⁴⁾. Los fármacos tienen la misma función, pero de manera inespecífica, por ello es importante esta terapia, para reconducir al cerebro hacia una conducta y funcionamiento correctos, teniendo como objetivo principal controlar la sensación de dolor⁽²⁵⁾. De esta forma, los métodos cognitivo-conductuales funcionan como tratamiento específico en condiciones de dolor, alterando la función y la química positivamente; así también, se ha demostrado su eficacia en la reducción de comportamientos dolorosos, miedo al dolor y a la actividad⁽²⁶⁾. La educación del dolor con periodos largos de tiempo (tres a doce meses) se ha demostrado beneficiosa para su control⁽²⁷⁾.

Ejercicio físico

Se define al ejercicio como un tipo de actividad física, la cual se basa en un “planeado, estructurado y repetitivo movimiento corporal hecho para mejorar y/o mantener uno o más componentes del estado físico” y la salud^(28,29).

La evidencia científica confirma los beneficios del ejercicio; sin

embargo, este recurso no se utiliza considerando los efectos positivos en la salud de las personas⁽³⁰⁾. Esta infravaloración puede estar justificada en la población por el desconocimiento y la falta de información, pero no se justifica en la clínica ni en los profesionales de la salud, cuyo último fin es la búsqueda del bienestar de la población^(31,32).

Esta cadena de beneficios puede hacer detener el círculo vicioso en el que se encuentran los pacientes con fibromialgia⁽³³⁾. Este comienza con la aparición de síntomas, los cuales van a reducir drásticamente la actividad física diaria en la mayoría de ellos, haciendo que su condición física y salud disminuyan⁽³⁴⁾. Esta inactividad y desacondicionamiento físico van a propiciar el aumento de los síntomas, deteriorando todavía más la condición física en la que se encuentran^(35,36).

La actividad física ha formado parte del tratamiento no farmacológico en la fibromialgia debido a su costo-beneficio y su aportación en la reducción de síntomas y la promoción de la salud^(37,38). Por ejemplo, se destaca la reducción del dolor y la mejora en la modulación y percepción de este, asimismo, existen beneficios en cuanto a la calidad del sueño, la capacidad funcional, la vitalidad, disminución de la depresión y la calidad de vida^(39,40).

Calidad de vida

Después de conocer mejor esta enfermedad, así como su amplia y compleja sintomatología, es normal pensar que la vida de las personas que la sufren se vea mermada y condicionada por completo⁽⁴¹⁾. Por eso, es relevante estudiar y medir cómo afecta esta condición a la calidad de vida de quienes la padecen, para después poder comprobar la progresión y evolución individual y cómo influyen los diferentes tratamientos⁽⁴²⁾. Las escalas de calidad de vida pueden medir diferentes aspectos de las personas, como el físico, el social y el emocional⁽⁴³⁾. Estos ítems evalúan las dimensiones biológicas, psicológicas y sociales del individuo⁽⁴⁴⁾, lo que permite considerarlo como un “todo integral”.

Tres ejemplos de escalas que se utilizan para la medición de la calidad de vida pueden ser *Medical Outcome Study Short Form*, *World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL-BREF)* y *Fibromyalgia Impact Questionnaire 1994 (FIQ)*, este último se utiliza específicamente en pacientes que padecen fibromialgia^(42,45).

Dolor

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial o descrita en los términos de dicha lesión”⁽⁴⁶⁾. Esta definición destaca las dificultades que enfrentan los pacientes con dolor, tanto en su experiencia personal como para los profesionales de la salud que les atienden.

El dolor en los pacientes con fibromialgia provoca una gran discapacidad laboral, y es una de las principales causas de dolor crónico no oncológico, además, tiene una gran prevalencia y está subdiagnosticado. Estos datos hacen que tenga un alto impacto, tanto social como económico⁽⁴⁷⁾. Es un tipo de dolor sin un descriptor fisiopatológico válido para su experiencia de dolor, pero en el que la clínica de estos pacientes sugiere que su función nociceptiva se encuentra alterada⁽⁴⁸⁾.

El dolor es uno de los síntomas más limitantes, descrito así por los propios pacientes a través de las entrevistas en la consulta. Este es tal, que es capaz de afectar potencialmente las tres áreas medidas en las escalas de calidad de vida^(49,50). Según la Sociedad Española de Reumatología, la manifestación principal y más importante es el dolor crónico, que se caracteriza por ser difuso, generalizado e inespecífico^(49,51).

La parte emocional propicia sentimientos negativos cuando aparece el dolor, como la rabia, la impotencia y la tristeza. Por otro lado, cuando desaparece, genera sentimientos positivos, tales como el bienestar y la felicidad⁽⁵²⁾. A nivel físico y social, el dolor también afecta, pues provoca malestar y sensación de cansancio, que propiciará que se detengan tanto la actividad física como la social del individuo⁽⁵³⁾. El dolor es capaz de afectar al descanso del paciente y su calidad de sueño⁽⁵⁴⁾.

Para la medición del dolor, las herramientas más utilizadas son la conocida escala visual analógica (EVA) y la medición del umbral del dolor a través de la presión ejercida con un instrumento calibrado, normalmente un algómetro^(48,55). Debido a que para el diagnóstico de la enfermedad se necesita emplear escalas para establecer el índice de dolor generalizado, el ACR establece el uso del WPI y la SS-Score^(49,56,57).

Depresión

La depresión y la fibromialgia van de la mano, además de ser un criterio diagnóstico según el ACR. Se ha visto que, en comparación con la población general y la de pacientes con dolor crónico, existe una cifra elevada de pacientes con fibromialgia que, a su vez, padecen depresión⁽⁵⁸⁾.

La depresión se caracteriza por una combinación de tristeza, desinterés por las actividades diarias, disminución de la energía, pérdida de confianza y autoestima, sentimiento injustificado de culpabilidad, ideas de muerte y suicidio, poca capacidad de concentración y una aparición de trastornos del sueño y alimentación⁽⁵⁹⁾.

La fibromialgia comparte síntomas con los de la depresión, lo que hace que sea más complicado su diagnóstico. A esto se le añade su compleja relación, la cual hace que no se sepa cuál de las dos condiciones aparece primero, si una

es causa de la otra o viceversa ^(60,61). Todo esto hace que la depresión sea uno de los síntomas más preocupantes asociados a la enfermedad, tanto para los pacientes ^(58,62) como para los profesionales de la salud.

Una de las escalas más utilizadas en España es la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés), la cual es útil para la detección de depresión y ansiedad en personas con fibromialgia ^(60,63).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En octubre y noviembre de 2023, se realizó una revisión bibliográfica con las bases de datos de Medline PubMed, Cochrane Library y WOS. Para poder responder a los objetivos, se utilizaron diversas palabras clave (MeSH terms), el término booleano “AND” y los filtros aplicados “Clinical Trial”, “Randomised Controlled Trial” y “in the last 5 years”.

Los “MeSH terms” o “palabras claves” utilizados fueron “Physical Therapy Modalities”, “Fibromyalgia”, “Quality of Life” y “Exercise”, los que se emplearon de diferentes combinaciones en las bases de datos mencionadas.

Para mejorar la selección de artículos, se estableció una serie de criterios, tanto de inclusión como de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron que se experimente con un grupo de pacientes con un tratamiento que considere el ejercicio físico, dolor, depresión y/o calidad de vida antes y después del tratamiento; que se experimente con un grupo control que siga un tratamiento convencional (no activo o solo con recomendaciones de actividad), y que el grupo de intervención tenga una edad comprendida entre los 35 y 65 años.

Los criterios de exclusión fueron que el estudio dure menos de seis semanas, que sea no aleatorizado, que el grupo control participe en otros programas de actividad física, que no explique el protocolo de intervención del grupo control y que no sea un “ensayo clínico controlado aleatorizado”.

Después de la búsqueda en las distintas bases de datos, con los términos y filtros seleccionados, se encontraron 54 artículos (11 en PubMed, 17 en Cochrane Library y 26 en WOS). A continuación, con la ayuda del gestor bibliográfico Zotero, se eliminaron los duplicados, cinco en total. El siguiente paso fue la lectura crítica de los resúmenes, en la cual se descartaron 42 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo como muestra total a siete artículos (cuatro de PubMed, uno de Cochrane Library y dos de WOS).

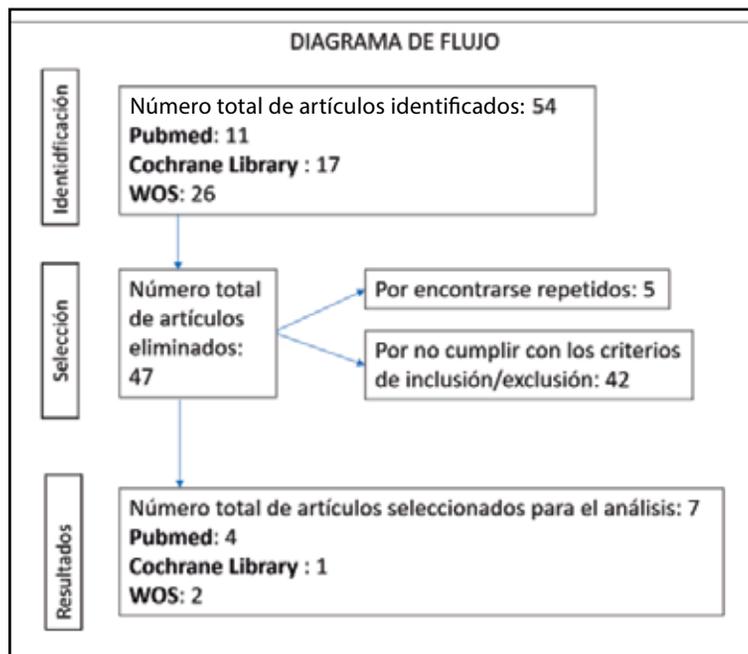


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos de la búsqueda bibliográfica
Fuente: elaboración propia.

Influencia de un tratamiento activo en la calidad de vida, dolor y depresión en mujeres con fibromialgia: artículo de revisión

RESULTADOS

Tras la selección de artículos, la muestra total alcanzada fue de 429 pacientes. Todos los artículos presentaron al menos un grupo de intervención que contuvo algún tipo de actividad física (entrenamientos de fuerza, entrenamiento de intervalos de alta intensidad [HIIT, por sus siglas en inglés], aeróbico, resistencia y coordinación). Estos se comparan con grupos controles u otros tipos de intervenciones (terapia hiperbárica, neuromodulación transcraneal, etc.). La duración de las intervenciones va desde seis semanas hasta dieciséis, con frecuencia de una a cinco veces por semana, desde 35 minutos a 1 h de actividad física de distinta índole. Todos los artículos valoran el dolor, calidad de vida y/o depresión/depresión (64-70).

En relación con los resultados, encontramos un beneficio mayor en los grupos activos respecto a los grupos controles que seguían con el tratamiento usual. Lo que difiere es el beneficio de los grupos de actividad física respecto a otros tipos de tratamiento. A veces, el grupo que realizaba una actividad física no se encontraba superior en algunos aspectos respecto a grupos con otro tipo de intervención (estiramientos, terapia hiperbárica, neuromodulación transcraneal, entre otras) (65,66,68). Para resumir estos resultados, se presenta una tabla como síntesis (Tabla 1).

Tabla 1. Protocolos de intervención

Objetivo	Intervención	Muestra	Grupos	Duración de la intervención	Métodos de valoración	Resultados	Conclusiones
Comparar los efectos del HIT y el MICT combinados con ejercicios de fortalecimiento y estiramiento en pacientes con fibromialgia	HIT (30 min), MICT (45 min), GC = tto. usual	60 pacientes	3 grupos (HIT, MICT y GC)	6 Semanas, 3 días x semana	Fibromialgia (FIQ), dolor (EVA), (SF-36), capacidad cardiopulmonar (CPET) y composición corporal.	HIT = MICT > GC en todas las variables.	Las intervenciones HIT y MICT más ejercicios de fortalecimiento y estiramiento mostraron mejoras significativas en el impacto de la fibromialgia, el grado de dolor, la capacidad funcional y la calidad de vida en comparación con el grupo de control.
Analizar el efecto de un programa de ejercicio físico (EF) de baja intensidad, que combina entrenamiento de resistencia y coordinación, sobre aspectos psicológicos, la percepción del dolor y calidad de vida y acondicionamiento físico en mujeres con fibromialgia (FM).	EF = resistencia (baja intensidad) y coordinación (1 h), GC = tto. usual.	32 pacientes	2 grupos (EF y GC).	8 semanas, 7 días x semana	Catastrofización (PCS), ansiedad/depresión (HAD5), depresión (BDI-II), estrés (PSS-10), aceptación del dolor (CPAQ-FM), dolor a la presión (algómetro), calidad de vida (FIQ), capacidad funcional autopercebida (FQR-F), resistencia/funcionalidad (6MWT), fuerza (5STST) y velocidad (4mGST).	EF > GC en todas las variables.	Un programa combinado de EF de baja intensidad, que incluye entrenamiento de resistencia y coordinación, mejora las variables psicológicas, la percepción del dolor, la calidad de vida y la condición física en mujeres con FM.
Verificar y comparar la eficacia del ejercicio de estiramiento muscular y el entrenamiento de resistencia para los síntomas y la calidad de vida en pacientes con FM.	Estiramiento = sin asistencia y RPG (40 min). Fuerza = sobrecarga progresiva (40 min), GC = tto. usual.	64 pacientes	3 grupos (estiramiento, fuerza y GC).	12 semanas, 2 días x semana.	Dolor (EVA), umbral del dolor (dolorímetro), fibromialgia (FIQ), calidad de vida (SF-36).	Estiramiento > fuerza: calidad de vida. Fuerza > estiramientos: depresión. GC > estiramiento = fuerza: en ninguna variable.	Ejercicio de estiramiento más eficaz para mejorar la calidad de vida. El entrenamiento de resistencia fue la modalidad más eficaz para reducir la depresión. Se recomiendan los dos tratamientos para programas de ejercicio como terapia en FM.
Evaluar el efecto de la estimulación magnética transcraneal de baja frecuencia y el EF sobre el dolor, el impacto de la FM, el estado emocional y la calidad de vida en mujeres con FM.	TMS = neuromodulación transcraneal (20 min). EF = protocolo de resistencia y coordinación (60 min). GC = tto. usual.	69 pacientes	3 grupos (EF, TMS y GC).	EF = 8 semanas, 2 días x semana. TMS = 2 semanas, 5 días x semana.	Dolor (EVA), dolor a la presión (algómetro), fibromialgia (FIQ), capacidad funcional (6MWT), fatiga (Borg), velocidad de paso (4mGS), fuerza para levantarse (5STST), ansiedad/depresión (HAD5), depresión (BDI), estrés y satisfacción.	TMS = EF > GC en todas las variables.	TMS y EF a baja intensidad son eficaces para reducir el impacto en fibromialgia, condición física y emociones. TMS logró mejores resultados a nivel emocional y percepción funcional subjetiva.
Investigar la eficacia de un programa de TEF frente al ejercicio para el bienestar, umbral del dolor, la flexibilidad, el equilibrio estático, el estado emocional y la calidad de vida de las mujeres con FM.	EF = movilización y coordinación (45 min). Qi Gong = ejercicios tradicionales chinos para el bienestar (45 min), GC = tto. usual.	141 pacientes	3 grupos (ejercicio activo, Qi Gong y GC).	6 semanas, 2 días x semana	Estabilidad (WII), flexibilidad (Wells and Dillon), dolor (EVA), calidad de vida (FIQ), fatiga (Borg).	Ejercicio activo > Qi Gong > GC en todas las variables.	El programa de ejercicios activo y ejercicio para el bienestar mejoró la flexibilidad, el equilibrio estático, el dolor y la calidad de vida de las mujeres con fibromialgia. Los participantes en el programa de ejercicio activo lograron mejores resultados que las del programa de ejercicio para el bienestar.
Analizar el efecto de la magnetoterapia hiperbárica de baja presión sobre la fatiga, el dolor, el estado de ánimo, la resistencia y la capacidad funcional, el bienestar físico y la excitabilidad cortical en comparación con un programa de EF en mujeres con FM.	EF baja intensidad (60 min). THB = terapia hiperbárica (90 min), GC = tto. usual.	69 pacientes	3 grupos (ejercicio físico, terapia hiperbárica y GC).	Terapia hiperbárica = 2 semanas, 5 días x semana. EF = 8 semanas, 2 días x semana.	Fatiga (Borg), dolor (EVA), dolor a la presión (algómetro), resistencia/capacidad funcional (6MWT), estado físico (SPPB), excitabilidad cortical (RMT).	HGB > PEG > GC: fatiga y dolor. HGB = PEG > GC en todas las demás variables.	La THB a baja presión y el ejercicio físico mejoraron el umbral del dolor por presión, la resistencia y la capacidad funcional, así como el bienestar físico. La fatiga reducida y el dolor percibido en reposo mejoraron significativamente más con THB a baja presión.
Evaluar los niveles de consumo de oxígeno (VO2) en relación con la masa corporal magra (LBM) y la neuroimagen física en mujeres con FM sometidas a un entrenamiento aeróbico.	APT = entrenamiento físico acuático (45 min), GC = tto. usual.	54 pacientes	2 grupos (entrenamiento físico acuático y GC).	16 semanas, 2 días x semana.	Dolor a la presión (algómetro), prueba de ejercicio cardiopulmonar submáximo (CPET), dolor y fatiga (EVA), fibromialgia (FIQ), ansiedad (BAI), depresión (BDI), calidad de vida (SF-36), calidad del sueño (PSQI), masa corporal magra (LBM).	APT > GC en todas las variables	Se pudo concluir que 16 semanas de APT fueron eficaces en VO2, el CPET máximo y mejora de la neuroimagen física en mujeres con FM.

Fuente: elaboración propia.

DISCUSION

Después de revisar y analizar siete artículos, se encontró que cuando se incluye el ejercicio físico dentro del tratamiento convencional farmacológico, muestra diferencias estadísticamente significativas positivas en comparación con los grupos que solo recibieron fármacos para tratar los síntomas. Estos beneficios son notables, incluso al compararlos con otros tratamientos complementarios o distintos tipos de actividad física.

Se identificó una variedad de tipos de actividad física, cada uno distinto del otro. Estos incluyeron HIIT ⁽⁶⁴⁾, entrenamiento continuo de intensidad moderada (MICT, por sus siglas en inglés) ⁽⁶⁴⁾, ejercicios de resistencia y coordinación ⁽⁶⁵⁾, estiramientos ⁽⁶⁶⁾, fuerza ⁽⁶⁶⁾, ejercicio de baja intensidad ⁽⁶⁷⁾, ejercicios de movilidad y coordinación ⁽⁶⁸⁾, ejercicios tradicionales chinos para el bienestar (Qi Gong) ⁽⁶⁸⁾, ejercicios de estiramiento y coordinación ⁽⁶⁹⁾ y entrenamiento físico acuático ⁽⁷⁰⁾.

Tuğba Atan et al. ⁽⁶⁴⁾ no encontraron diferencias significativas entre sus dos grupos de actividad física (HIIT y MICT) en ninguna de las variables de dolor, depresión y calidad de vida. Los dos grupos realizaron sus respectivos protocolos, mientras que lo único en lo que diferían era el tiempo de actividad. El grupo con el protocolo de HIIT realizaba la actividad física en el tiempo efectivo de 35 minutos, mientras el grupo de MICT, en 55.

Se comparó un protocolo de estiramientos y otro de fuerza de Ana Assumpção et al. ⁽⁶⁶⁾. El primer grupo obtuvo mejores resultados para la calidad de vida y la reducción del dolor; por otro lado, el segundo tuvo mejores resultados respecto a la disminución de la depresión. Los dos grupos realizaron el mismo volumen de tiempo de actividad en las doce semanas que duraba el estudio. El de estiramiento realizaba siete ejercicios por sesión, con incremento gradual de la incomodidad, hasta la incomodidad moderada. El grupo de fuerza realizaba nueve ejercicios por sesión, con sobrecarga progresiva diaria, con una sensación de esfuerzo de 13 en la escala de Borg.

Juan Rodríguez-Mansilla et al. ⁽⁶⁸⁾ compararon un grupo de movilidad y estiramiento con otro de ejercicios tradicionales chinos para el bienestar (Qi Gong), que consiste en realizar ejercicios aeróbicos que implican concentración mental, respiración, posturas estáticas y movimientos dinámicos que combinan estiramiento y activación de las cadenas musculares mediante contracciones isométricas e isotónicas. Por su parte, el primer grupo realizó ejercicios de movilización activa de hombros, columna y caderas, ejercicios de equilibrio estático y estiramientos. Los dos presentaron beneficios significativos respecto al grupo control, viéndose el grupo de movilidad y estiramiento con mejores resultados respecto al grupo de Qi Gong.

Respecto al dolor, todos los artículos seleccionados analizaron la variable y en todos se encontró reducción de este síntoma con respecto a los grupos controles ⁽⁶⁴⁻⁷⁰⁾. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a los tipos de actividad física que se realizaron ^(64,65,68).

Tuğba Atan et al. ⁽⁶⁴⁾ realizaron una comparación entre el HIIT y el MICT. No se encontraron diferencias relevantes, por lo que se concluye que ambas intervenciones reducen el dolor en la fibromialgia.

Ana Assumpção et al. ⁽⁶⁶⁾ compararon el estiramiento con la fuerza, consiguiendo mejoras similares al compararlas con un grupo control. A pesar de ello, el grupo de estiramiento tuvo resultados ligeramente mejores.

Juan Rodríguez-Mansilla et al. ⁽⁶⁸⁾ estudiaron dos grupos activos, uno basado en movilizaciones y ejercicios de coordinación y otro basado en ejercicios tradicionales chinos para el bienestar (Qi Gong). Respecto al dolor, estas dos variantes de ejercicio activo lo redujeron, pero no hubo diferencias entre ambas.

Juan Rodríguez-Mansilla et al. ⁽⁶⁸⁾ compararon un grupo que realizaba actividades físicas centradas en la resistencia y coordinación con otro grupo sometido a terapia de estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia. En cuanto a la medición del dolor mediante la EVA, solo el grupo de estimulación magnética mostró una reducción significativa del dolor, con una disminución de cuatro puntos al concluir el estudio. En cambio, respecto al umbral de dolor a la presión, ambos grupos experimentaron mejoras; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ellos.

Ruth Izquierdo-Alventosa et al. ⁽⁶⁹⁾ compararon la efectividad de un grupo activo, basado en una actividad de resistencia y coordinación, y otro grupo sometido a un tratamiento de oxígeno hiperbárico a baja presión. Con relación al dolor, solo se encontró una reducción significativa de este en la EVA, de 2,5 puntos, en el grupo de tratamiento con oxígeno, algo que no se encontró en los otros grupos.

Solo dos de los artículos de la revisión consideraron a la variable depresión dentro de esta patología ^(65,67). Ambos presentaron mejoras en puntuación en las escalas HADS y BDI (inventario de depresión de Beck), por lo que hubo una disminución de este síntoma en todos los casos y tipos de tratamiento activo. Un estudio Ruth Izquierdo-Alventosa et al. ⁽⁶⁹⁾ comparó un grupo que realizó ejercicio de resistencia de baja intensidad y coordinación con un grupo control, en donde el primero consiguió mayores beneficios en todas las variables en comparación con el segundo. En el otro estudio, también de Ruth Izquierdo-Alventosa et al. ⁽⁶⁹⁾, compararon un protocolo de actividad física basado en resistencia y ejercicio de coordinación con la estimulación transcraneal. Los dos grupos

obtuvieron resultados positivos, pero el grupo de estimulación transcraneal tuvo resultados significativamente mayores que en el grupo activo.

La calidad de vida se evaluó en cinco estudios ^(64,65,66,67,68) utilizando el FIQ. Además, uno de estos estudios ⁽⁶⁴⁾ también empleó el cuestionario de salud SF-36 para medir la calidad de vida. En todos los casos, los grupos que participaron en actividades físicas mostraron mejoras significativas en las escalas de calidad de vida en comparación con los grupos control.

El estudio de Ana Assumpção et al. ⁽⁶⁶⁾ comparó un grupo al que se le aplicó un protocolo de estiramiento con otro dedicado al entrenamiento de fuerza. En ambos existieron beneficios relevantes en las escalas de calidad de vida utilizadas. La mejora en el aspecto de depresión fue mayor para el grupo de fuerza; por otro lado, el grupo de estiramiento tiene mejores resultados en los aspectos de funcionalidad física y dolor corporal, respecto al grupo de fuerza.

En el artículo de Ruth Izquierdo-Alventosa et al. ⁽⁶⁹⁾, quiso compararse los beneficios en la calidad de vida de un grupo sometido a un protocolo de ejercicio de resistencia y coordinación en comparación con un grupo sometido a una neuromodulación transcraneal. El grupo de neuromodulación obtuvo mayores cambios respecto al grupo de resistencia y coordinación.

El artículo de Juan Rodríguez-Mansilla et al. ⁽⁶⁸⁾ hizo una comparación entre un grupo que basó su tratamiento activo en ejercicios de estiramiento y coordinación y otro que empleó los ejercicios Qi Gong. En los dos se obtuvieron resultados positivos para la calidad de vida.

Como fortaleza, cabe destacar el amplio enfoque del presente estudio debido a los resultados, que abarcan una variedad de tipos de actividad física como tratamiento activo para abordar la fibromialgia. Además, al no excluirse ningún tipo de actividad, pudo diferenciarse con facilidad la influencia de cada uno de ellos en los síntomas de las personas con fibromialgia. Hay que señalar que los artículos analizados tenían distintos tipos de grupos de intervención con diferentes terapias, posibilitando una mayor riqueza en sus comparaciones y conclusiones.

Una propuesta para futuras líneas de investigación en este campo sería la creación de un protocolo de tratamiento basado en la actividad física, el cual se divida por bloques en los que se trabaje cada uno de los tipos de actividad que, según lo revisado, tengan mayor beneficio en cuanto a la reducción de los síntomas más frecuentes de la enfermedad —los cuales influyen en la vida diaria de la persona—, como los son el dolor, la baja calidad de vida y la depresión. Además, tomando en cuenta que los estudios

no clasificaron a los grupos de intervención con retirada del tratamiento farmacológico, sería interesante considerar dicho paso en esta propuesta de protocolo para identificar de forma más exhaustiva los efectos de la propia técnica en la sintomatología del paciente con fibromialgia.

En conclusión, la revisión realizada indica que el tratamiento basado en la combinación de actividad física y fármacos tiene mayor beneficio en cuanto a la reducción de síntomas si lo comparamos con el de uso exclusivo de fármacos para tratar a los pacientes con fibromialgia.

Las intervenciones HIIT y MICT combinadas con ejercicios de fortalecimiento y estiramiento tuvieron un impacto significativo en la mejoría de los tres síntomas asociados con la fibromialgia descritos en el presente estudio. Por su parte, un programa de ejercicio físico de baja intensidad, que incluye la combinación de entrenamiento de resistencia y coordinación, mejoró las variables psicológicas, la percepción del dolor, la calidad de vida y la condición física en las mujeres con fibromialgia. Cabe resaltar que el entrenamiento de resistencia fue la modalidad más eficaz para reducir la depresión. Asimismo, los estiramientos fueron la modalidad que influyó más en beneficio de la calidad de vida de los pacientes; se considera que el control postural y la respiración implican una conexión cuerpo-mente que induce dicha mejoría. A su vez, el programa de ejercicio activo con dieciséis semanas de duración mejora la flexibilidad, el equilibrio estático, la calidad de vida y reduce el dolor de las mujeres con fibromialgia.

Contribución de los autores: VFOE participó en la conceptualización del artículo, coordinación del proyecto, adquisición de los datos e información, revisión y edición final. MGQ, en la redacción original, diseño, coordinación, desarrollo del estudio, gestión del proyecto, programación, análisis del proceso de investigación, edición y revisión final.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2007;36(6):339-56.
2. Barrenengoa-Cuadra MJ, Angón-Puras LÁ, Moscosio-Cuevas JI, González-Lama J, Fernández-Luco M, Gracia-Ballarín R. Efecto de la educación en neurociencia del dolor en pacientes con fibromialgia: intervención grupal estructurada en atención primaria. *Aten Prim* [Internet]. 2020;53(1):19-26.
3. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. *Fibromialgia* [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2011. Disponible en:

- <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf>
4. Uclés-Juárez R, Fernández-Carreño D, Fernández-Miranda López S, Cangas-Díaz AJ. Conceptuación de la fibromialgia: ¿consenso o discrepancia entre profesionales clínicos de España? *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2020;94(10):e202001006.
 5. Moreno López M. Tratamiento farmacológico de la fibromialgia. *MoleQla Rev Cienc Univ Pablo Olavide* [Internet]. 2018(31):42-5.
 6. Bonilla Sierra P, Lanchi Rueda JY. Evolución de la epidemiología y diagnóstico de fibromialgia en los últimos diez años. Revisión bibliográfica. *Pro Sciences* [Internet]. 2022;6(44):132-46.
 7. Galvez-Sánchez CM, Reyes del Paso GA. Diagnostic criteria for fibromyalgia: critical review and future perspectives. *Journal Clin Med* [Internet]. 2020;9(4):1219.
 8. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles Mary-Ann, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2016;46(3):319-29.
 9. Brummett CM, Bakshi RR, Goesling J, Leung D, Moser SE, Zollars JW, et al. Preliminary validation of the Michigan body map. *Pain* [Internet]. 2016;157(6):1205-12.
 10. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin* [Internet]. 2017;149(10):441-8.
 11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles Mary-Ann, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P. The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2010;62(5):600-10.
 12. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001;60(11):1040-5.
 13. Santamaría P, Capilla Ramírez P, González Ordi H. Prevalencia de simulación en incapacidad temporal: percepción de los profesionales de la salud. *Clin Salud* [Internet]. 2013;24(3):139-51.
 14. Varinen A, Kosunen E, Mattila K, Koskela T, Sumanen M. The relationship between childhood adversities and fibromyalgia in the general population. *J Psychosom Res* [Internet]. 2017;99:137-42.
 15. Silberbogen AK, Janke EA, Hebenstreit C. A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev* [Internet]. 2007;44(2):231-44.
 16. Mork PJ, Nilsen TIL. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(1):281-4.
 17. Forseth KO, Husby G, Gran JT, Førre O. Prognostic factors for the development of fibromyalgia in women with self-reported musculoskeletal pain. A prospective study. *J Rheumatol* [Internet]. 1999;26(11):2458-67.
 18. Wynne-Jones G, Macfarlane GJ, Silman AJ, Jones GT. Does physical trauma lead to an increase in the risk of new onset widespread pain? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006;65(3):391-3.
 19. Dúo, B. Tratamiento actual de la fibromialgia. *Farm Comunitarios* [Internet]. 2012;4(3):124-8.
 20. Álvarez Mena MG, Álvarez Mena PR, Montes Reina MJ, Castillo Jumbo EP, Mafía Andrade J. Fibromialgia. Avances en su tratamiento. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2019;21(2):93.
 21. Barker KK. Listening to lyrics: contested illnesses and pharmaceutical determinism. *Soc Sci Med* [Internet]. 2011;73(6):833-42.
 22. Lluen Arroyo RM. La no adherencia al tratamiento farmacológico como un factor asociado a la calidad de vida en pacientes con fibromialgia [Tesis de pregrado]. Trujillo: Universidad Cesar Vallejo; 2019.
 23. Caballero Molina FM, Bernal García A. Tratamiento integral de la fibromialgia: el ejercicio físico en mujeres adultas. *Rev Esp Educ Física Deport* [Internet]. 2019;4(27):71-100.
 24. Schmidt-Wilcke T, Diers M. New insights into the pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Biomedicine* [Internet]. 2017;5(2):22.
 25. Pinzón Fajardo D. Tratamiento farmacológico de la fibromialgia [Tesis de maestría]. Bogotá: Universidad nacional de Colombia; 2019.
 26. Mork PJ, Nilsen TIL. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(1):281-4.
 27. GW, Barkin RL. Primary headache disorders part I-migraine and the trigeminal autonomic cephalalgias. *Dis Mon* [Internet]. 2017;63(11):308-38.
 28. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, et al. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;5(5):CD013340.
 29. Albuquerque MLL, Monteiro D, Marinho DA, Vilarino GT, Andrade A, Neiva HP. Effects of different protocols of physical exercise on fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022;42(11):1893-908.
 30. Valkeinen H, Alen M, Hannonen P, Häkkinen A, Airaksinen O, Häkkinen K. Changes in knee extension and flexion force, EMG and functional capacity during strength training in older females with fibromyalgia and healthy controls. *Rheumatology* [Internet]. 2004;43(2):225-8.
 31. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007(4):CD003786.
 32. Latorre Román PÁ, Santos E Campos MA, García-Pinillos F. Effects of functional training on pain, leg strength, and balance in women with fibromyalgia. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2015;25(6):943-7.
 33. López-Rodríguez MDM, Castro-Sánchez AM, Fernández-Martínez M, Matarán-Peñarrocha GA, Rodríguez-Ferrer ME. Comparación entre biodanza en medio acuático y stretching en la mejora de la calidad de vida y dolor en los pacientes con fibromialgia. *Aten Prim* [Internet]. 2012;44(11):641-50.
 34. Maestre-Cascales C, Peinado Lozano AB, Rojo González JJ. Effects of a strength training program on daily living in women with fibromyalgia. *J Hum Sport Exerc* [Internet]. 2019;14(4):1-12.
 35. Murillo-García Á, Villafaina S, Adsuar JC, Gusi N, Collado-Mateo D. Effects of dance on pain in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2018:8709748.
 36. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2015;29(1):120-30.
 37. Andrade A, De Azevedo Klumb Steffens R, Siczekowska SM, Peyré Tartaruga LA, Torres Vilarino G. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2018;58(1):36.
 38. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017;6(6):CD012700.
 39. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014(10):CD011336.
 40. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013(12):CD010884.
 41. Pastor MA, López-Roig S, Johnston M, Gracia R, Daza P. Clinical self-efficacy and illness beliefs in ambiguous chronic pain conditions: general practitioners' management of fibromyalgia. *An Psicol* [Internet]. 2012;28(2):417-25.
 42. Del Olmo C, Ballester MC, Sancho Cantus D. Calidad de vida en pacientes con fibromialgia. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enferm Salud Ment* [Internet]. 2019(8):4-10.

Influencia de un tratamiento activo en la calidad de vida, dolor y depresión en mujeres con fibromialgia: artículo de revisión

43. Wolfe F, Walitt B. Culture, science and the changing nature of fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2013;9(12):751-5.
44. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of central sensitivity syndromes: key insights from the scientific literature. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2016;12(1):55-87.
45. Ghazan-Shahi S, Towheed T, Hopman W. Should rheumatologists retain ownership of fibromyalgia? A survey of Ontario rheumatologists. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2012;31(8):1177-81.
46. Pérez Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2020;27(4):232-3.
47. Velasco M. Dolor musculoesquelético: fibromialgia y dolor miofascial. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. 2019;30(6):414-27.
48. Eva K, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico Juan-Antonio, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* [Internet]. 2016;157(7):1382-6.
49. Sanabria Mazo JP, Gers Estrada M. Implicaciones del dolor crónico en la calidad de vida de mujeres con fibromialgia. *Psicol Estud* [Internet]. 2018;23:e2308.
50. Agarwal A, Oparin Y, Glick L, Fitzcharles MA, Adachi JD, Cooper MD, et al. Attitudes toward and management of fibromyalgia. A national survey of Canadian rheumatologists and critical appraisal of guidelines. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;24(5):243-9.
51. Jay GW, Barkin RL. Fibromyalgia. *Dis Mon* [Internet]. 2015;61(3):66-111.
52. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* [Internet]. 2010;14(1):5-10.
53. Méndez Gómez YL, Trinidad L, Rodríguez Quiñones J, Nieves IS, Rodríguez Montalbán R. Llevando el dolor a cuestras: ansiedad y depresión en pacientes con fibromialgia. *Kalathos* [Internet]. 2022;12(1):45-72.
54. Carrillo-De-La-Peña MT, Triñanes Y, González-Villar A, Romero-Yuste S, Gómez-Perretta C, Arias M, et al. Convergence between the 1990 and 2010 ACR diagnostic criteria and validation of the Spanish version of the fibromyalgia survey questionnaire (FSQ). *Rheumatol Int* [Internet]. 2015;35(1):141-51.
55. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Amir Maafi A, Montazeri A, Ghalehbaghi B, Hassankhani A, et al. Validation of fibromyalgia survey questionnaire and polysymptomatic distress scale in a Persian population. *Rheumatol Int* [Internet]. 2015;35(12):2013-9.
56. Wolfe F. Letter to the editor, "Fibromyalgia Criteria". *J Pain* [Internet]. 2019;20(6):739-40.
57. De la Coba P, Bruehl S, Reyes Del Paso GA. Addition of slowly repeated evoked pain responses to clinical symptoms enhances fibromyalgia diagnostic accuracy. *Pain Med* [Internet]. 2020;21(12):3479-87.
58. Pérez Palacio AC, Osorno Montoya JS, Gallego-Tavera SY. Fibromialgia y depresión. Una revisión documental de su influencia en el aumento del dolor. *Rev Innov Digit Desarro Sosten* [Internet]. 2021;1(2):123-32.
59. Díaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. *Rev Latinoam Psiquiatr* [Internet]. 2012;11(3):106-15.
60. De León González AV. Ansiedad, depresión, afrontamiento e impacto de la fibromialgia [Tesis de pregrado]. Monterrey: Universidad autónoma de Nuevo León; 2019.
61. Galvez-Sánchez CM, De la Coba P, Duschek S, Reyes del Paso GA. Reliability, factor structure and predictive validity of the widespread pain index and symptom severity scales of the 2010 American College of Rheumatology criteria of fibromyalgia. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(8):2460.
62. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles, MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2019;37(116):90-7.
63. Kumbhare D, Ahmed S, Sander T, Grosman-Rimon L, Srbely J. A survey of physicians' knowledge and adherence to the diagnostic criteria for fibromyalgia. *Pain Med* [Internet]. 2018;19(6):1254-64.
64. Atan T, Karavelioğlu Y. Effectiveness of high-intensity interval training vs moderate-intensity continuous training in patients with fibromyalgia: a pilot randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020;101(11):1865-76.
65. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Chirivella-Garrido J, Kropotov J, et al. Low-intensity physical exercise improves pain catastrophizing and other psychological and physical aspects in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(10):3634.
66. Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL, Santo AS, Sauer J, Mango P, et al. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2018;54(5):663-70.
67. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Sempere-Rubio N, Serra-Añó P. Effectiveness of high-frequency transcranial magnetic stimulation and physical exercise in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther* [Internet]. 2021;101(10):1-11.
68. Rodríguez-Mansilla J, Mejías-Gil A, Garrido-Ardila EM, Jiménez-Palomares M, Montanero-Fernández J, González-López-Arza MV. Effects of non-pharmacological treatment on pain, flexibility, balance and quality of life in women with fibromyalgia: a randomised clinical trial. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(17):3826.
69. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Sempere-Rubio N, Chirivella J, et al. Comparative study of the effectiveness of a low-pressure hyperbaric oxygen treatment and physical exercise in women with fibromyalgia: randomized clinical trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2020;12:127-46.
70. Andrade CP, Zamuner AR, Forti M, Tamburús NY, Silva E. Effects of aquatic training and detraining on women with fibromyalgia: controlled randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2019;55(1):79-88.

Correspondencia:

Marlene García-Quintana

Dirección: C/Almirante Yusti Pita Portal 10-1ºF. España.

Teléfono: + 34 680655435

Correo electrónico: marlinedelcarmen.garcia@ulpgc.es

Recibido: 21 de mayo de 2024

Evaluado: 4 de junio de 2024

Aprobado: 12 de junio de 2024

© 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 iD

Vildane Felipe Oliva-Estupiñan  <https://orcid.org/0009-0000-7889-1905>

Marlene García-Quintana  <https://orcid.org/0000-0002-2394-6267>

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19: una revisión narrativa

Rodolfo Arredondo-Nontol^{1,a}; Miriam Arredondo-Nontol^{1,b}; Narcisca Reto^{2,c}; Angel Suyon-Castillo^{1,d}; Urbina-Rojas Yrene Esperanza^{3,e}

RESUMEN

La pandemia de la COVID-19 ha dejado como consecuencia una alta mortalidad, así como una disminución de la respuesta de los servicios de salud a nivel mundial. Muchas personas modificaron sus estilos de vida debido al deterioro de su salud tanto durante el proceso agudo de la enfermedad como en la etapa posterior. La depresión y, especialmente, los trastornos del sueño merecen atención debido a su alta prevalencia dentro del denominado síndrome pos-COVID-19 por estar relacionados con un deterioro de la calidad de vida de los afectados. Conocer su prevalencia y entender su fisiopatología, espectro clínico y forma de tratamiento aún son motivo de investigación. El objetivo de la presente revisión narrativa es mostrar los últimos alcances acerca de los trastornos del sueño como manifestación del síndrome pos-COVID-19; para ello, se consultó literatura científica utilizando tres bases de datos, PubMed, Scopus y SciELO, obteniendo un total de 867 artículos, los cuales fueron sometidos a revisión por título y resumen. Esta búsqueda se actualizó en dos oportunidades, y de esta evaluación resultaron 61 artículos que fueron incluidos para esta revisión narrativa. Se destaca una prevalencia de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 de 9,7 % hasta 50 %; en la determinación de la causa se identifica que es de origen multifactorial, donde la respuesta inflamatoria sistémica podría jugar un papel fundamental por la acción tóxica de las citoquinas y la respuesta neuronal deficiente para revertir el proceso inflamatorio. El insomnio es el síntoma más frecuente; el sexo femenino y los trastornos depresivos concomitantes representan los factores de riesgo prevalentes. Existe un posible efecto benéfico de los fármacos antidepresivos para el control de los síntomas, así como de medidas no farmacológicas como la terapia física individualizada y un régimen nutricional antioxidante. Se concluye que aún existen muchos vacíos respecto a la comprensión de esta patología y que dilucidarlos amerita mayor investigación.

Palabras clave: Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño; SARS-CoV-2; COVID-19 (Fuente: DeCS BIREME).

Sleep disorders and post-COVID-19 syndrome: a narrative review

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has resulted in both high mortality rates and a decrease in the response of health services worldwide. Many people changed their lifestyles due to the deterioration of their health both during the acute and post-illness stages. Depression, and especially sleep disorders, deserve attention due to their high prevalence within the so-called post-COVID-19 syndrome because they are associated with a deterioration in the quality of life of those affected. Knowing its prevalence and understanding its pathophysiology, clinical spectrum and treatment methods remain matters of research. The objective of this narrative review is to present the latest findings on sleep disorders as manifestations of post-COVID-19 syndrome. For this purpose, scientific literature was consulted using three databases—PubMed, Scopus and SciELO—resulting in a total of 867 articles, which were reviewed by title and abstract. This search was updated twice, resulting in 61 articles, which were included in this narrative review. A prevalence of sleep disorders in post-COVID-19 syndrome ranging from 9.7 % to 50 % is noted; its cause is identified as multifactorial, and the systemic inflammatory response may play a fundamental role due to the toxic action of cytokines and the poor neuronal response to revert the inflammatory process. Insomnia is the most frequent symptom; being female and suffering from concomitant depressive disorders are prevalent risk factors. There is a possible beneficial effect on symptom control resulting from antidepressants as well as non-pharmacological treatments such as individualized physical therapy and an antioxidant nutritional regimen. It is concluded that many gaps remain in the understanding of this pathology and further research is needed to elucidate them.

Keywords: Sleep Initiation and Maintenance Disorders; SARS-CoV-2; COVID-19 (Source: Mesh NLM).

1 Universidad Nacional de Tumbes, Escuela de Medicina, Departamento Académico de Medicina Humana. Tumbes, Perú.

2 Universidad César Vallejo. Piura, Perú.

3 Universidad Nacional de Tumbes, Escuela de Medicina, Departamento de Enfermería. Tumbes, Perú.

^a Médico especialista en medicina interna, magíster en Salud con mención en Salud Familiar y Comunitaria; ^b médico especialista en pediatría, magíster en Medicina con mención en Pediatría; ^c médico especialista en neurología, magíster en Docencia, Currículo e Investigación; ^d tecnólogo médico especialista en laboratorio clínico, segunda especialidad en histotecnología; ^e enfermera, doctora en Ciencias de Enfermería.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció, el 30 de enero del 2020, el inicio de la pandemia de la COVID-19 en el mundo. A partir de entonces, ha ocurrido una propagación rápida de casos en todo el planeta, alcanzando un total de 626 337 158 eventos confirmados y, a la vez, un total de 6 831 681 muertes a enero del 2023 ⁽¹⁾.

El impacto de la pandemia en la población ha sido importante tanto en el ámbito sanitario como también en lo social y económico, pues es posible que muchos países entren a una profunda recesión en un corto plazo, agudizando la crisis sanitaria e incrementando los niveles de pobreza a cifras extremas ⁽²⁾.

La sintomatología aguda de la COVID-19 se caracteriza por un cuadro clínico en su mayoría asintomático o similar a un cuadro gripal con fiebre, tos, malestar general, cefalea, pérdida del gusto y del olfato, donde solo un 10 % a 15 % desarrolla una enfermedad severa y un 5 % requiere cuidados críticos, siendo el periodo de recuperación de aproximadamente tres a cuatro semanas ⁽³⁾.

Antes del inicio de las inmunizaciones, la tasa de letalidad por COVID-19 era muy alta, especialmente en población hospitalizada y con comorbilidades ^(4,5); ahora, las vacunas han cambiado el curso de la enfermedad para muchas personas, reduciendo el riesgo de muerte y la tasa de hospitalización ^(6,7).

Los esfuerzos por combatir la enfermedad y su propagación en la actualidad se ven amenazados por una nueva entidad relacionada con las secuelas ocasionadas por la infección del virus SARS-CoV-2; ahora se ha descrito la presencia de síntomas persistentes en un periodo posterior a doce semanas, conocido como síndrome pos-COVID-19, COVID crónico o COVID prolongado ⁽⁸⁾.

El síndrome pos-COVID-19 se caracteriza por un espectro de síntomas que incluyen manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, entre estas últimas se encuentran trastornos cardíacos, renales, endocrinos y neuropsiquiátricos ⁽⁹⁾. Dentro de los trastornos neuropsiquiátricos descritos en el síndrome pos-COVID-19, las alteraciones del sueño muestran una prevalencia que oscila entre 17 % a 30 %, siendo el insomnio el trastorno más frecuente ⁽¹⁰⁾.

El impacto de los trastornos del sueño durante la pandemia ha sido motivo de investigación debido a que la prevalencia de patologías como el insomnio se vio incrementada hasta en un 80 % en la población general ⁽¹¹⁾. El origen de estos trastornos podría deberse a múltiples razones, entre las cuales se encuentran el neurotropismo del virus, su capacidad de replicación e invasión del sistema nervioso

central (SNC) y la generación de un proceso inflamatorio prolongado en áreas encefálicas relacionadas a la regulación del sueño, así como un proceso errático de remodelación de la glía ⁽¹²⁾. El incremento en la frecuencia de otros procesos neuropsiquiátricos como la ansiedad, depresión y el estrés durante la pandemia también contribuyó al origen de los trastornos del sueño ⁽¹³⁾.

Se han descrito algunos factores de riesgo asociados al síndrome pos-COVID-19 y la presencia de alteraciones del sueño, como el sexo femenino, trastornos mentales previos y la presencia de comorbilidades, y se presume que muchos de estos serían reversibles en el tiempo; sin embargo, aún no se conocen por completo los efectos a largo plazo en la calidad del sueño de las personas afectadas ⁽¹⁴⁾.

El objetivo del presente artículo es presentar una revisión actualizada acerca de los trastornos del sueño asociados al síndrome pos-COVID-19, enfocándonos en su epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la ejecución de esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y, para la literatura en español, Scielo de todos los artículos publicados hasta el 17 de julio 2022. La búsqueda de términos incluyó las palabras clave sugeridas por el vocabulario controlado Medical Subjects Headings (MeSH) y los conectores booleanos "Post-acute COVID-19 syndrome" [MESH] AND "Sleep Wake Disorders" OR "Sleep Quality". Con los criterios mencionados, se obtuvo 867 resultados; de ellos, 297 corresponden a PubMed, 550 a Scopus y 20 a Scielo. Esta búsqueda fue actualizada en dos oportunidades; la primera, el 22 de diciembre del 2022, obteniendo 261 artículos más, de los cuales 175 pertenecen a PubMed y 86 a Scopus, y la última actualización fue el 12 de junio del 2023, donde se obtuvieron 115 artículos adicionales, de los cuales 13 pertenecieron a PubMed y 102 a Scopus. Se empleó la herramienta web para revisiones sistemáticas Rayyan ⁽¹⁵⁾ y se seleccionaron aquellos artículos que contenían información pertinente relacionada al tema; para ello, se aplicaron filtros por título, resumen y texto completo. Como resultado de este proceso se incluyeron 61 artículos para la revisión, además, se realizó una búsqueda manual en la lista de referencias de los trabajos elegibles para nutrir la literatura de la revisión.

Epidemiología y factores de riesgo de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Durante la pandemia de la COVID-19, la mayor parte de los pacientes desarrollaron un cuadro respiratorio alto asociado a fiebre, con un tiempo promedio de recuperación de dos a tres semanas dependiendo de la severidad de los síntomas; solo un 15 % desarrolló una enfermedad grave y el 5 %, un cuadro crítico ⁽⁹⁾. Sin embargo, se ha descrito

que una de cada cinco personas, independientemente de la gravedad de su cuadro agudo, presenta síntomas durante cinco semanas o más, mientras que una de cada diez podría mantenerse sintomáticas por doce semanas⁽³⁾. Pasado este periodo, los síntomas que persisten conforman lo que se denomina síndrome pos-COVID-19, COVID prolongado o “Long COVID”, el cual estaría asociado a procesos aún no bien definidos, pero que podrían incluir daño de órganos, disfunción autonómica, respuesta inflamatoria continua y trastornos de coagulación⁽¹⁰⁾.

Existen reportes de prevalencia de síntomas en el periodo posterior a la COVID-19 con datos que no alcanzan a uniformizarse debido a las diferencias en los diseños de estudio, muestras heterogéneas, así como también una diversidad de síntomas descritos⁽¹⁶⁾. A pesar de ello, algunos autores distinguen a la fatiga, la disnea y los trastornos del sueño como las manifestaciones pos-COVID-19 en un periodo temprano, es decir, antes de las doce semanas, y pasado ese lapso, un periodo tardío; además de los trastornos del sueño, se encuentra comúnmente la depresión y la mala calidad de vida. Teniendo esto en consideración, los trastornos del sueño varían en un 36 % y 33 %, respectivamente, y es probable que exista una disminución de la prevalencia en relación al tiempo⁽¹⁷⁾.

Los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 también se reportan en otras series, mostrando una prevalencia que oscila entre 9,7 % y 50 %⁽¹⁸⁻²³⁾. Incluso para los casos de los pacientes que fueron hospitalizados, los reportes indican una prevalencia de hasta 80 %. Estas cifras son muy superiores a la prevalencia de la población general, que solo alcanza 4 %⁽²¹⁾.

Para el caso de poblaciones específicas como los niños, por ejemplo, los datos son aún muy escasos y bastante heterogéneos; la prevalencia reportada para la población infantil es de 2 % a 63 %^(24,25). En relación a la población

adulta mayor, los reportes de prevalencia muestran 63 % de frecuencia de trastornos del sueño en mayores de 73 años durante el pos-COVID-19, siendo el sueño interrumpido, el insomnio y el incremento del sueño las presentaciones más frecuentes (27 %, 24 % y 12 %, respectivamente)⁽²⁶⁾.

Los periodos de seguimiento para evaluar la persistencia de los trastornos del sueño también son muy heterogéneos, lo cierto es que estos síntomas pueden persistir, según algunos reportes, hasta por un año, con una prevalencia de 22 %⁽²⁷⁾. Asimismo, un metaanálisis reciente con una población total de 257 348 individuos nos muestra una prevalencia de 22 % a 30 % en un seguimiento sistemático de seis meses hasta un año, siendo este uno de los reportes más completos desde el punto de vista de la magnitud y confiabilidad del análisis⁽²⁸⁾. Sin embargo, también hay un metaanálisis que coloca a los trastornos del sueño y la niebla cerebral en similar magnitud de prevalencia en el periodo pos-COVID-19 (32 % vs. 31 %)⁽²⁹⁾.

Si bien es cierto que los factores de riesgo para las complicaciones agudas de la COVID-19 son cada vez más claros —por ejemplo, en relación al sexo, se sabe que los hombres son los que más complicaciones agudas desarrollan—, son pocos los estudios que han descrito datos desglosados por género sobre las secuelas de la infección, que serían útiles para identificar los factores de riesgo del síndrome pos-COVID-19, sobre todo con la intención de implementar medidas preventivas tempranas y estrategias terapéuticas personalizadas⁽³⁰⁾. Algunos reportes describen que factores como el sexo femenino, antecedentes de otros problemas de salud mental y un mayor número de comorbilidades podrían incrementar el riesgo de trastornos del sueño en el periodo pos-COVID-19⁽¹⁰⁾. Asimismo, se ha descrito una correlación positiva entre la edad, el estado civil soltero, la presencia de limitaciones físicas y emocionales y el vivir en zonas urbanas y la severidad del insomnio pos-COVID-19⁽³¹⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de hallazgos sobre prevalencia de trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Frecuencia de prevalencia
Wu et al. ⁽⁵⁹⁾	China	2023	Metaanálisis Comunicación corta	La población analizada oscila entre 402 a 1733	La incidencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) oscila entre 21 % y 28,6 %.
Avittan et al. ⁽²⁵⁾	Letonia	2023	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia de los trastornos del sueño en niños, 46 %.
Kotova et al. ⁽²³⁾	Rusia	2023	Artículo de revisión	No aplica	Antes de la pandemia de la COVID-19, la prevalencia mundial del insomnio era del 10,8 %-15,1 %; pospandemia, ha aumentado a 42 %, presentándose en una de cada tres personas que se recuperan de COVID-19.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Frecuencia de prevalencia
Taruffi et al. ⁽²²⁾	Italia	2023	Observacional retrospectivo	103 pacientes no hospitalizados	Prevalencia de trastornos del sueño, 24,3 %.
Taskiran-Sag et al. ⁽²⁰⁾	Turquía	2022	Cohorte	50 pacientes no hospitalizados con infección por COVID-19 moderada	Prevalencia de trastornos del sueño, 36 %.
Efstathiou et al. ⁽¹⁰⁾	Grecia	2022	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia entre 4,9 % y 41,8 % entre los diversos autores citados.
Premraj et al. ⁽²⁹⁾	Australia	2022	Revisión sistemática Metaanálisis	10 530 pacientes	Prevalencia de trastornos del sueño en promedio de 31 % (19 %-42 %).
Rass et al. ⁽²⁷⁾	Austria	2022	Cohorte	81 pacientes con antecedente de infección por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño, 22 %.
Alkodaymi et al. ⁽²⁸⁾	Arabia Saudí	2022	Revisión sistemática Metaanálisis	257 348 participantes	Prevalencia de trastornos del sueño luego de tres a seis meses de 24 %; luego de seis a nueve meses, 36 %, y más de doce meses, 30 %.
Yong ⁽¹⁶⁾	Malasia	2021	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia entre 17 % y 50 % entre los diversos autores citados.
Zimmermann et al. ⁽²⁴⁾	Suiza	2021	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia entre 2 % y 63 % en niños y adolescentes.
Sykes et al. ⁽¹⁸⁾	Reino Unido	2021	Cohorte	387 pacientes dados de alta por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño, 35 %.
Huang et al. ⁽¹⁹⁾	China	2021	Cohorte	1733 pacientes de 2469 dados de alta por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño, 23 %.
Jennings et al. ⁽¹⁷⁾	Suiza	2021	Revisión sistemática	Población analizada oscila entre 32 y 1733	Prevalencia de trastornos del sueño, entre 33 % y 36 %.
Lombardo et al. ⁽²¹⁾	Italia	2021	Cohorte	303 pacientes hospitalizados y egresados por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño de 47 %.
Aly et al. ⁽²⁶⁾	Egipto	2021	Estudio transversal retrospectivo	115 adultos mayores del sexo femenino	Prevalencia de trastornos del sueño de 63,47 %.
El Sayed et al. ⁽³¹⁾	Egipto	2021	Transversal observacional	500 pacientes con antecedente de infección por COVID-19	59 %, insomnio leve. 27 %, insomnio moderado. 5 %, insomnio severo.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Fisiopatología de los trastornos del sueño del síndrome pos-COVID-19

El SARS-CoV-2 es capaz de ingresar al organismo por la cavidad nasal y activar la respuesta antiviral mediada por el interferón tipo I y otros antígenos de presentación como la proteína Spike (S), así como los linfocitos CD4+ y CD8+ ⁽³²⁾. Asimismo, es capaz de acceder al SNC, según se ha demostrado en modelos animales, a través de un transporte retrógrado de antígenos virales por la vía de axones del nervio olfatorio, del nervio vago y otros nervios craneales ^(10,33-37). Concomitantemente, se ha propuesto un mecanismo hematógeno de ingreso y por vías transinápticas asociadas al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), que se encuentra en diversas células corporales ⁽³⁴⁾.

A nivel molecular, la proteína viral Spike (S) tiene capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica en micos, el SARS-CoV-2 liga esta proteína al receptor ACE2, que se expresa en abundancia en el tejido neural, tanto en neuronas como en células gliales y núcleos cerebrales, involucrando el equilibrio del sistema renina-angiotensina ^(10,33,34). La unión es facilitada por la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) que prepara a la proteína S, y para esta afinidad emplea el CD147 como ruta de ingreso a las células, produciendo una respuesta inmune intensa con liberación de macrófagos infectados, así como importantes cantidades de Th-1 (IL-1 β , IL-6, interferón- γ , factor α de necrosis tumoral, CXCL10 y CCL2) y citoquinas Th-2 (IL-4, IL-10 y receptor agonista IL-1) ⁽³³⁾. La IL-6 es la citoquina más importante en la respuesta inflamatoria alterada inducida por el virus, y también se ha visto elevada en trastornos depresivos ^(10,32,34,36,37).

La tormenta de citoquinas, como parte del estado inflamatorio sistémico en la infección aguda por COVID-19, genera cambios en la perfusión cerebral, aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, generando cambios en los astrocitos que participan en la sinaptogénesis y en el balance de neurotransmisores; también altera la regulación de la neurogénesis, ocasionando que tanto neuronas como oligodendrocitos y células gliales pierdan su función fisiológica y la plasticidad neuronal ^(10,35). La demora en el retorno de la neuroglía a su estado fisiológico contribuye a las secuelas tardías de la COVID-19, pues los cambios incluyen remodelación morfológica y funcional del astrocito y la microglía, lo cual explicaría la persistencia de trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo en esta enfermedad ⁽¹⁰⁾. Se produciría un círculo vicioso de inflamación y disfunción mitocondrial que amplifica los procesos inflamatorios, lo que resulta en restricciones inmunometabólicas en el metabolismo energético neuronal ⁽³²⁾, con un hipometabolismo de la glucosa en el sistema nervioso central ^(38,39). No se ha identificado el virus en el LCR, lo que orienta más hacia la hipótesis de daño inflamatorio sistémico ⁽³⁵⁾.

El índice inflamatorio-inmune sistémico (SII = plaquetas X neutrófilos/linfocitos) revela la respuesta inflamatoria

del huésped y se ha asociado a ansiedad y depresión; los individuos con menos marcadores son los que tienen reducidos síntomas neuropsiquiátricos ^(10,40). De otro lado, se ha confirmado en estudios neuropatológicos el reclutamiento excesivo de células inflamatorias, especialmente células T y macrófagos, en los espacios perivasculares de pacientes con neuro-COVID ⁽³³⁾.

La respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2 parece ser diferente según el sexo: los varones tienen más alta tasa de infección y resultados negativos, incluyendo la muerte, quizás relacionados a respuestas inmunológicas adaptativas e innatas influenciadas por los genes, hormonas y microbiota; igualmente, tienen niveles más altos de citoquinas IL-8, IL-18, CD15, CD16 y anticuerpos neutralizantes de Ig G contra la proteína S del SARS-CoV-2 en comparación con las mujeres y personas sanas; por otro lado, las mujeres tienen mayor activación de células T CD4 y CD8 y pobre respuesta de células T ⁽³⁷⁾.

En el sistema nervioso, los receptores ACE2 se expresan en el bulbo olfatorio, amígdala cerebral, hipocampo, *gyrus* temporal medial, corteza cingulada posterior y tronco encefálico; es por eso que la infección por el SARS-CoV-2 se ha asociado a síntomas como hiposmia, trastornos del ánimo, trastorno cognitivo, trastornos de sueño y disautonomía ^(34,40,41). Este virus es neurotrópico, por lo que afectaría, entre varias, a las vías del sueño, lo cual ha quedado demostrado en estudios de polisomnografía, que revelan una mayor prevalencia del sueño REM sin atonía en pacientes con COVID-19 que en la población general ⁽⁴²⁾.

El trastorno del sueño como secuela neurológica parece relacionarse más con la sobreproducción de citoquinas, neuroinflamación y la invasión directa del SNC; en tanto, el daño vascular, la disfunción endotelial y los estados de hipercoagulabilidad son mecanismos para *stroke* o encefalopatías y encefalitis debidas al virus SARS-CoV-2 ^(37,40,43). Todas las células neuronales son capaces de producir citoquinas. Por ejemplo, los astrocitos tipo 1 producen IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL1-3, IL-15, IL-17, interferones y factor de necrosis tumoral en respuesta al coronavirus; por otro lado, la microglía induce la producción de IL-6, interferones y factor de necrosis tumoral ^(32,33). La IL-6 puede influir en procesos de memoria como potenciación a largo plazo y depresión, incrementando la actividad en regiones de la corteza cingulada anterior, reduciendo la conectividad con la amígdala y la corteza prefrontal medial, promoviendo alteraciones en los procesos relacionados con el sueño ⁽³²⁾.

La afección del nervio vago podría ser un elemento clave en los síntomas del sistema nervioso periférico y los autoanticuerpos contra adrenoreceptores α/β y los receptores muscarínicos, al promover disfunciones autonómicas a través de un proceso autoinmune, como se

observa en el síndrome de Guillain-Barré (GBS), asociado a la infección por SARS-CoV-2 ⁽³⁴⁾. Un atlas de autoantígenos de COVID a nivel molecular, recientemente descrito, podría servir de referencia para investigaciones sobre autoinmunidad inducida por COVID y las posibles causas autoinmunes en el síndrome pos-COVID-19 ⁽⁴⁴⁾.

En el síndrome pos-COVID-19 también se ha propuesto la hipótesis de que el SARS-CoV-2 produce un desbalance redox similar al síndrome de fatiga crónica posviral, por disminución de la expresión de genes codificados en el núcleo relacionados con el complejo mitocondrial I, interrumpiendo la función mitocondrial por mecanismos aún desconocidos; este virus no afecta la transcripción mitocondrial, pero sí a las vías de biogénesis de productos específicos mitocondriales ^(45,46). También se asume que habría una disfunción microvascular que resulta en anticuerpos contra receptores beta 2 y de acetilcolina con hipoperfusión sistémica ^(36,44,47).

Recientemente se ha postulado que el virus causa desmielinización, también debido a la tormenta de citoquinas y la excesiva activación de las células gliales tanto en la infección aguda como en el pos-COVID-19 ^(33,43). Ante estas reacciones inmunológicas e inflamatorias, surge la opción de tratamientos con ácidos grasos poliinsaturados omega-3, que activan mecanismos antiinflamatorios, factores de transcripción como el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), la inhibición de quimiotaxis leucocitaria, la desactivación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), reducción de la molécula de adhesión expresión y lípidos de membrana desestabilizantes ⁽⁴⁵⁾.

Otra explicación a los trastornos del sueño, fatiga y

debilidad muscular en pacientes con COVID-19 persistente se basa en que la infección por SARS-CoV-2 causa, a largo plazo, alteración en la absorción del triptófano en el intestino debido al desbalance del ACE2 en el sistema gastrointestinal, lo que favorece la elevación de kinurinas, cuyos metabolitos son neurotóxicos ⁽⁴⁸⁾. Asimismo, se han correlacionado estos síntomas del síndrome pos-COVID-19 con la alteración en el microbioma intestinal, donde la disminución en diversidad y abundancia, denominada disbiosis, favorece un estado inflamatorio persistente que predispone a alteraciones del eje intestino-cerebro ^(37,39).

No puede precisarse si los trastornos del sueño, así como los efectos en ritmos circadianos y salud mental de los adultos, son solamente efectos del SARS-CoV-2 o se deben también al confinamiento o a los cambios sociales y económicos durante la pandemia ^(37,42). Estos estresores psicológicos, entre ellos el miedo a la infección potencialmente mortal o de una nueva variante y la estigmatización, activan el eje hipotálamo-pituitaria-glándula adrenal con secreción de glucocorticoides, que es la respuesta hormonal normal al estímulo de estrés físico o mental, y podrían ser mecanismos neurobiológicos que inhiben la neurogénesis y disminuyen la proliferación, así como la supervivencia de las células nerviosas en el *gyrus* dentado del hipocampo ^(10,37,45).

Algunas revisiones narrativas concluyen que los mecanismos de invasión directa del virus al SNC, la neuroinflamación con sobreproducción de citoquinas, serían los vinculados con los trastornos del síndrome pos-COVID-19, como la depresión, ansiedad y trastornos del sueño ^(40,50) (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de hallazgos sobre fisiopatología de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Efstathiou et al. ⁽¹⁰⁾	Grecia	2022	Artículo de revisión	El virus ingresa por la vía hematogena y transporte retrógrado a través de los axones del nervio olfatorio y del nervio vago; este último provoca desregulación cerebral con hipoxia subsecuente. Se desata la tormenta de citoquinas que altera la barrera hematoencefálica, activando cascadas apoptóticas y de desmielinización. El ingreso del virus es favorecido por el receptor ACE2 de la superficie de las neuronas. Las vías serotoninérgicas causan desbalance de neurotransmisores, incluyendo acetilcolina dopamina e histamina, que conlleva a déficits neuropsiquiátricos en el síndrome pos-COVID-19.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Desai et al. ⁽³⁵⁾	Estados Unidos de América	2022	Artículo de revisión	El virus no ha sido identificado en el LCR, por lo tanto, sería el daño inflamatorio sistémico el causante de las complicaciones neurocognitivas después de la infección por SARS-CoV-2.
Dressing et al. ⁽³⁸⁾	Alemania	2022	Cohorte prospectiva	La tomografía por emisión de positrones evidenció hipometabolismo cerebral, que se correlacionó con puntajes bajos en test neuropsicológicos.
Shimohata ⁽³⁹⁾	Japón	2022	Artículo de revisión	Luego de la infección viral, la activación microglial y la función mitocondrial anormal, además de la reacción inflamatoria sistémica, alteran la barrera hematoencefálica, causando inflamación del SNC con cambios similares a los vistos en enfermedades neurodegenerativas, incluso con agregación de la proteína tau.
Ahmad et al. ⁽⁴⁰⁾	Estados Unidos de América	2022	Artículo de revisión	La encefalopatía pos-COVID-19 subaguda, llamada “niebla cerebral”, se relaciona con elevación de anticuerpos antinucleares, sugiriendo etiología autoinmune en estados posagudos. La neuroinflamación causa hipometabolismo cerebral, con efectos negativos que pueden ser duraderos en las redes cognitivas. En los trastornos del sueño, el aislamiento social exacerba la enfermedad crónica.
Khazaal et al. ⁽³⁴⁾	Líbano, Francia, China	2022	Artículo de revisión	Relata que el neurotropismo del virus y el efecto posterior debido a la cascada citoquinas con neuroinflamación, aunado a la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona –que generan vasoconstricción, estrés oxidativo en la corteza cerebral e hipocampo con hipometabolismo encefálico y liberación de neurotransmisores como dopamina y acetilcolina– serían algunos mecanismos fisiopatológicos del síndrome pos-COVID-19.
Yang et al. ⁽⁴⁵⁾	Taiwan China	2022	Artículo de revisión	La inflamación sistémica no resuelta y el estrés oxidativo, la mala adaptación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de coagulación, la inmunidad desregulada, la disfunción de los neurotransmisores y del eje HPA y el estrés psicosocial impuestos por los cambios sociales en respuesta a esta pandemia son mecanismos que explican el síndrome pos-COVID-19.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Pozzi ⁽⁴⁶⁾	Japón	2022	Descriptivo	La infección por SARS-CoV-2 altera el metabolismo de los ARN mitocondriales pequeños sin afectar a la mitocondria en general, generando disfunción mitocondrial.
Merikanto et al. ⁽⁴²⁾	Finlandia	2022	Descriptivo	El SARS-CoV-2 es neurotrópico, por lo cual afectaría, entre varias, a las vías del sueño con mayor prevalencia del sueño REM sin atonía en pacientes con COVID-19 que en la población general.
Wang et al. ⁽⁴⁴⁾	Estados Unidos de América China	2022	Analítico	Explica posibles causas autoinmunes en síndrome pos-COVID-19 mediante un atlas de autoantígenos de COVID-19 a nivel molecular para referencia de investigaciones sobre autoinmunidad inducida.
Castanares-Zapatero et al. ⁽⁵⁰⁾	Bélgica	2022	Revisión sistemática	La disfunción del sistema autónomo explicaría la disregulación inmunitaria, la autoinmunidad, la disfunción endotelial, la persistencia viral oculta y la activación de la coagulación como mecanismos fisiopatológicos del síndrome pos-COVID-19.
Kubota et al. ⁽⁴³⁾	Japón	2022	Revisión narrativa	El daño directo a la neurona causa desmielinización, neurodegeneración y reducción de la actividad metabólica debido a la desregulación de la actividad mitocondrial. También, la respuesta inflamatoria prolongada ocasionada por la tormenta de citoquinas causa inflamación de los vasos sanguíneos y astrogliosis con isquemia y microinfartos cerebrales.
Kappelmann et al. ⁽³²⁾	Alemania, Estados Unidos de América y Reino Unido	2021	Comunicación corta	Las alteraciones de las células T, células dendríticas, actividad de citoquinas, otras alteraciones inducidas por interferones y proteínas afectan el tejido cerebral, causando los síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome pos-COVID-19.
Jesuthansan et al. ⁽³³⁾	Reino Unido y Alemania	2021	Artículo de revisión	Luego del ingreso del virus, se ha demostrado que la tormenta de citoquinas altera la barrera hematoencefálica. Asimismo, la disfunción mitocondrial permite producción de especies de oxígeno reactivo a tal nivel que las mitocondrias inducen producción de citoquinas e inflamación, lo cual incrementa con los interferones y predispone a los síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos del síndrome pos-COVID-19.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Research Accessibility Team (RAT) ⁽³⁶⁾	Egipto	2021	Artículo de revisión	Los efectos duraderos de la COVID-19 se deben a anomalías vasculares, como hipercoagulabilidad y lesión mediada por citoquinas, que termina en daño endotelial vascular, trombosis microvascular e isquemia.
Tizenberg et al. ⁽³⁷⁾	Bélgica	2021	Artículo de revisión	El virus tiene neurotropismo y activa las cascadas inflamatorias de citoquinas que alteran la barrera hematoencefálica, facilitando el ingreso de monocitos infectados. La microglía media respuestas inmunitarias y las citoquinas influirán en la neuroplasticidad, el comportamiento y la función cognitiva. Existiría “doble vulnerabilidad recíproca y activación secuencial”, lo que significa que existen condiciones proinflamatorias que crean vulnerabilidad persistente para que los factores estresantes habituales leves (inmunitarios, psicológicos, traumáticos) actúen como desencadenantes y perpetuadores.
Eroğlu et al. ⁽⁴⁸⁾	Turquía		Artículo de revisión	La infección por SARS-CoV-2 causa, a largo plazo, alteración en la absorción del triptófano en el intestino debido al desbalance del ACE2 en el sistema gastrointestinal, lo que favorece la elevación de kinurinas, cuyos metabolitos son neurotóxicos.
Hilpert et al. ⁽⁴⁹⁾	Reino Unido, Alemania	2021	Artículo de revisión	La disbiosis favorece un estado inflamatorio persistente que predispone a alteraciones del eje intestino-cerebro como posible explicación del síndrome pos-COVID-19.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Cuadro clínico de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

El síndrome pos-COVID-19, al igual que el COVID-19 agudo, consiste en un conjunto de daños a diversos órganos y sistemas como el respiratorio, cardiovascular, neurológico, sistema endocrino, urinario e inmunológico; pero a diferencia del proceso agudo, los síntomas multiorgánicos pueden permanecer de cuatro a doce semanas ^(34,51,52).

Los trastornos del sueño constituyen uno de los síntomas más frecuentes del síndrome pos-COVID-19 y se les atribuye un origen multifactorial agudizado por el aislamiento social y disminución de la actividad física ⁽²¹⁾.

Los factores de riesgo asociados a esta patología están relacionados con la edad, bajo nivel educativo, diabetes

mellitus, obesidad, hipertensión arterial, severidad de la COVID-19, proteína C reactiva, dímero D y ferritina altas ^(43,53). Asimismo, el sexo femenino está determinado como factor de riesgo para los trastornos del sueño y es independiente de la severidad del COVID-19 agudo ^(31,43,54). En Italia se realizó un estudio de cohorte de 303 pacientes pos-COVID-19, mayores de 18 años con seguimiento por un año, de los cuales el 47 % presentó trastornos de sueño, una prevalencia mayor a la de la población general, así como también un mayor riesgo en mujeres y un incremento de la incidencia conforme se aumenta la edad ⁽²¹⁾.

El espectro clínico descrito para los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 varía desde la dificultad para dormir, que incluye insomnio, apnea del sueño, cambios en el ciclo sueño-vigilia, sensación de sueño no reparador,

síndrome de sueño retrasado, trastornos de la continuidad del sueño, hasta excesiva somnolencia diurna, síntomas que pueden tardar meses en resolverse ^(20,21,23,43,55-57).

Un estudio de la Universidad de Texas, en 2021, utilizó el cuestionario de Pittsburg para medir la calidad de sueño en pacientes pos-COVID-19, encontrando un incremento de apnea del sueño, insomnio y somnolencia diurna; también determinó que la pobre calidad de sueño predijo el incremento de la severidad en la ansiedad y aumentó la disfunción diurna ⁽⁵⁸⁾. Otros estudios también reportan alteraciones en la calidad y latencia del sueño ^(26,31) y, además, describen que los trastornos agudos del sueño están más asociados con síntomas cognitivos subagudos que con otros síntomas centrales ⁽²⁰⁾. Por otro lado, la apnea del sueño muestra una prevalencia de entre 21 % y 28,6 % ^(1,59), y el síndrome de piernas inquietas, descrito en mujeres durante el pos-COVID-19, no resulta más frecuente que en la población

general ⁽⁶⁰⁾.

El insomnio es uno de los trastornos del sueño descritos con mayor frecuencia y parece estar muy asociado a trastornos depresivos, ansiedad, disfunción cognitiva y olfatoria ^(61,62); sin embargo, no está claro el efecto de los cuadros depresivos en el insomnio y viceversa ⁽⁶³⁾. La hipertensión arterial, el sexo femenino, el hipotiroidismo, la hipoxia y los síntomas psiquiátricos preexistentes se reportan como factores de riesgo de insomnio pos-COVID-19 ^(61,64).

Los pacientes con síndrome pos-COVID-19 pueden presentar fatiga, signos de depresión y disfunción cognitiva de manera más común que los sobrevivientes de sepsis, independientemente de la gravedad de la infección aguda, y los signos de disfunción cognitiva están asociados a la hospitalización ^(31,54,65) (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de hallazgos sobre manifestaciones clínicas y tipos de trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Kotova et al. ⁽²³⁾	Rusia	2023	Artículo de revisión	Reportan insomnio, trastornos en la continuidad, cambios del ciclo sueño-vigilia, sueño no reparador y deterioro de calidad de sueño en pacientes con síndrome pos-COVID-19.
Takao et al. ⁽⁶¹⁾	Japón	2023	Artículo de revisión	El insomnio asociado a ansiedad, depresión, disfunción cognitiva y olfatoria es frecuente en síndrome pos-COVID-19, siendo la hipertensión, el hipotiroidismo, la hipoxia y los síntomas psiquiátricos preexistentes factores de riesgo para trastornos del sueño.
Bocek et al. ⁽⁶⁴⁾	Republica Checa	2023	Artículo de revisión	Mencionan a la enfermedad mental y sexo femenino como factores de riesgo para insomnio.
Paranhos et al. ⁽⁶²⁾	Brasil	2023	Transversal analítico	Reportan que existe alta correlación entre disfunción olfativa y mala calidad de sueño.
Kubota et al. ⁽⁴³⁾	Japón	2022	Revisión narrativa	Registran que el síndrome de fase de sueño retrasado fue la forma clínica más frecuente, siendo el sexo femenino, la edad avanzada, el bajo nivel educativo, la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial, la severidad de COVID, la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D altos los factores de riesgo más frecuentes.
Nowakowski et al. ⁽⁵⁸⁾	Estados Unidos de América	2022	Retrospectivo	Luego de dos meses pos-COVID-19, fatiga, mala calidad de sueño asociada a depresión, ansiedad y estrés postraumático. Se encontraron diagnósticos de apnea del sueño, somnolencia diurna excesiva e insomnio, así como asociación entre mala calidad de sueño y disfunción diurna en síndrome pos-COVID-19.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Young ⁽⁶³⁾	Alemania	2022	Estudio de casos	Insomnio fue frecuente, hubo hipersomnias asociadas a autoanticuerpos pos-COVID-19.
Weinstock et al. ⁽⁶⁰⁾	Estados Unidos de América	2022	Cohorte prospectiva	Aumento de prevalencia de síndrome de piernas inquietas.
Khazaal et al. ⁽³⁴⁾	Líbano Francia	2022	Artículo de revisión	En el síndrome pos-COVID-19, pueden aparecer síntomas pulmonares, cardiovasculares y trastornos psicológicos como ansiedad, depresión, insomnio y trastorno de estrés postraumático.
Taskiran-Sag et al. ⁽²⁰⁾	Turquía	2022	Cohorte prospectiva	Las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 subagudo fueron cefalea, anosmia prolongada, trastornos del gusto prolongado, fatiga, vértigo y trastornos del sueño. De los trastornos del sueño hubo pacientes con hipersomnia e insomnio.
Aly et al. ⁽²⁶⁾	Egipto	2021	Transversal retrospectivo	Los adultos mayores tienen mayor tendencia a complicaciones pos-COVID-19, debido a la presencia de estrés, depresión, sueño facturado, el insomnio, fatiga, trastornos cognitivos y la tendencia a caídas.
El Sayed et al. ⁽³¹⁾	Egipto	2021	Observacional transversal	La calidad de vida se vio deteriorada en pacientes pos-COVID-19 debido al insomnio subclínico y moderado, a la mala calidad de sueño con alteración en la duración, eficiencia y mayor uso de medicamentos.
Fernández-Lázaro et al. ⁽⁵²⁾	España	2021	Revisión narrativa	Los síntomas pos-COVID-19 de tipo psicológico incluyen bajo estado de ánimo, tristeza, ansiedad, dificultad para dormir, miedo y estrés debidos a la infección cerebral, las enfermedades cerebrovasculares, intervenciones médicas, aislamiento social y el impacto de una nueva enfermedad.
Lombardo et al. ⁽²¹⁾	Italia	2021	Estudio de cohorte	Los síntomas pos-COVID-19 más frecuentes fueron fatiga, dolor, trastornos del sueño con mayor tendencia en varones, originados multifactorialmente por el aislamiento social, disminución de actividad física y la infección viral.
Schou et al. ⁽⁵⁴⁾	Dinamarca	2021	Revisión sistemática	24 estudios informaron alteraciones del sueño a 4-6 meses de seguimiento, y esto disminuía con el tiempo desde la recuperación, independiente de la gravedad de la COVID-19; el insomnio suele mejorar luego de tres meses.
Mazza et al. ⁽⁵⁶⁾	Italia	2021	Cohorte prospectiva	Luego de tres meses pos-COVID-19 persisten los síntomas depresivos, mientras que el trastorno de estrés postraumático, la ansiedad y el insomnio van disminuyendo.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Nath ⁽⁸²⁾	Estados Unidos de América	2021	Artículo de revisión de casos	Los trastornos a largo plazo del COVID-19 incluyen disautonomía, intolerancia al ejercicio, malestar general, trastornos del sueño, deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo.
Terlizzi et al. ⁽⁵⁷⁾	Estados Unidos de América	2021	Transversal	En casos de subagudos y prolongados de COVID-19, entre los síntomas neurológicos indican trastornos de la marcha, trastornos del sueño y la vigilia caracterizados por el insomnio.
Buttery et al. ⁽⁶⁵⁾	Reino Unido	2021	Método mixto cuantitativo y cualitativo	No hubo variación entre pacientes hospitalizados o no con cuadro de COVID-19 prolongado; los síntomas más frecuentes fueron problemas respiratorios, fatiga, debilidad, trastornos del sueño, problemas con la capacidad mental, cambios de humor con afección de la calidad de vida en estos pacientes.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Tratamiento de los trastornos del sueño en pos-COVID-19

Inicialmente se pensó que la infección por SARS-CoV-2 era una enfermedad de curso agudo que remitiría en pocos días; sin embargo, en la actualidad hay cada vez más reportes de que la infección por este agente puede tomar un curso prolongado con síntomas sistémicos, entre los cuales se distinguen fatiga o debilidad muscular (63 %), dolor o incomodidad (27 %) y disnea (26 %) ⁽¹⁹⁾.

Una proporción no menos importante de pacientes presentan secuelas neurológicas asociadas al pos-COVID-19, entre ellas los trastornos del sueño ⁽¹⁷⁾. Se sabe que el sueño está relacionado con la calidad de vida, y cualquier evento adverso relacionado a una disrupción acarrea en el paciente un deterioro importante en sus funciones diarias, lo cual ha sido corroborado en series de pacientes ya recuperados de la infección aguda por COVID-19 ⁽⁶⁶⁾.

Es por ello que actualmente se está buscando la manera más adecuada de manejar estas secuelas, ya que la presentación de los síntomas pos-COVID-19 es muy inespecífica, y según se ha descrito, no es exclusiva de algún grupo etario y tampoco está relacionada a la gravedad de la enfermedad inicial, pues incluso pacientes con formas leves de infección han presentado síntomas luego de varias semanas de concluido el proceso agudo ⁽³⁾.

Los tratamientos que en la actualidad se están planteando como alternativa podrían tener como base la experiencia adquirida en el manejo de otras patologías con secuelas prolongadas propias de los síndromes posinfecciosos virales, como los producidos por SARS-CoV-1, síndrome

respiratorio del oriente medio (MERS), virus de Epstein Barr e incluso el virus del dengue. Estos síndromes posinfecciosos se caracterizan por la presencia de fatiga crónica como principal síntoma, además de discapacidad psiquiátrica, incluyendo dos entidades muy definidas como son la encefalomiélitis miálgica y la taquicardia postural ortostática ⁽¹⁶⁾. En base a ello, las terapias propuestas se pueden dividir en farmacológica y no farmacológica, pero siempre teniendo en consideración la premisa de que en la actualidad no existe una terapia conocida y efectiva probada con ensayos clínicos para revertir los síntomas relacionados a los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19.

Dentro de la terapia farmacológica general se ha propuesto, por ejemplo, el uso de antivirales, inmunomoduladores, analgésicos, melatonina e incluso suplementos nutricionales y vitamínicos, pero muchos de ellos aún se encuentran en fase experimental ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Los procesos de neuroinflamación demostrados en pacientes con infección por COVID-19, tanto en modelos animales como en piezas *post mortem*, han sido implicados en la patogenia de las secuelas producidas por el virus ⁽³⁵⁾. La microglía es un componente importante de la respuesta inmunológica del tejido neuronal, ya que ocasiona una activación de los mastocitos con un consiguiente incremento del estado inflamatorio y una mayor predisposición a procesos posinfecciosos. Por esta razón, se postula que los fármacos inhibidores de la liberación de mastocitos podrían tener alguna utilidad en detener la respuesta antiinflamatoria y reducir la progresión hacia estos procesos ⁽⁷⁰⁾. También se propone que algunos flavonoides

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19: una revisión narrativa

naturales, como la luteolina y quercetina, podrían contribuir a reducir los fenómenos inflamatorios al controlar la activación de los mastocitos, pudiendo ser utilizados bajo las formas liposomales como en el tratamiento de los trastornos del espectro autista ⁽⁷¹⁾.

Los antidepresivos son los medicamentos más comúnmente utilizados y prescritos. Fármacos como la moclobemida y el metilfenidato han mostrado utilidad para mejorar la fatiga crónica, asimismo, fármacos como la gabapentina y pregabalina podrían ser útiles en reducir las secuelas neurológicas del síndrome pos-COVID-19, especialmente el dolor neuropático ^(72,73).

La terapia no farmacológica ha sido utilizada como alternativa en el síndrome de fatiga crónica, donde la rehabilitación, higiene del sueño, fisioterapia, fitoterapia y medicina tradicional china han resultado muy beneficiosas ^(11,43,74).

Acerca de la rehabilitación física, se plantea que podría ser beneficiosa siempre y cuando sea personalizada al ritmo del paciente y de manera progresiva hasta alcanzar la mejora en el rendimiento funcional ⁽⁷⁵⁾. Se hace énfasis en la evaluación previa e individualizada antes de iniciar la terapia física de rehabilitación en vista de que podría ser contraproducente si el paciente tuviera como secuela adicional algún daño severo cardíaco o pulmonar ^(75,76). Los ejercicios propuestos son de naturaleza aeróbica, de cinco a diez minutos de duración, asociados a ejercicios respiratorios ⁽⁷⁷⁾.

Un potencial beneficio en la reducción de los síntomas neurológicos del pos-COVID-19 es la dieta basada en plantas que, gracias a su potencial efecto antiinflamatorio, ha logrado una mejora significativa de la calidad del sueño; por el contrario, la dieta occidental de características proinflamatorias no sería capaz de conseguir el mismo efecto ⁽⁷⁸⁾. Se reporta que una dieta rica en triptófano mejora los síntomas depresivos y la ansiedad, asimismo, las dietas carentes de este compuesto están asociadas a mayores síntomas del síndrome pos-COVID-19 ⁽⁴⁸⁾. Se ha indicado que la presencia de polifenoles en la dieta, especialmente en las manzanas, cerezas y cebollas, tiene un gran potencial antidepresivo ⁽⁷⁸⁾. Los ácidos grasos omega 3 también están asociados a procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores, y en general su consumo muestra un efecto positivo en la calidad de vida al mejorar la actitud frente a los eventos adversos en pacientes ⁽⁷⁹⁾.

La terapia cognitivo-conductual se utilizó durante la fase aguda de la pandemia, donde muchas personas, especialmente el personal de salud, sufrían los estragos del insomnio y la depresión, logrando con ello una mejora en la calidad de vida; por otro lado, en los trastornos del sueño asociados al síndrome pos-COVID-19 solo hay escasos reportes de serie de casos, en los cuales el uso de la terapia cognitivo-conductual ha logrado una mejoría muy discreta de los síntomas, especialmente en el insomnio ⁽⁸⁰⁾ (Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de propuestas terapéuticas de los trastornos del sueño por el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Kotova et al. ⁽²³⁾	Rusia	2023	Artículo de revisión	El tratamiento de los trastornos del sueño depende del tratamiento de la enfermedad mental e incluye corrección de las deficiencias de vitaminas y micronutrientes, la prevención y corrección de los trastornos mentales, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio, el tratamiento sintomático del insomnio agudo y el uso de antidepresivos y otros fármacos psicotrópicos para el insomnio crónico.
Shaik et al. ⁽⁶⁸⁾	Estados Unidos de América	2023	Artículo de revisión	Los principios básicos de higiene del sueño deben ser reforzados para el tratamiento, el uso de melatonina, la terapia conductiva, terapias alternativas como yoga, terapia física y técnicas de meditación.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Souissi et al. ⁽⁶⁹⁾	Túnez	2023	Revisión narrativa	Se propone el uso de la melatonina como un agente potencial de efectos beneficiosos sobre los trastornos del sueño provocados por el pos-COVID-19, basados en el uso ya demostrado en otros trastornos del sueño como en la privación del sueño y en el síndrome de <i>jet lag</i> , así como también por su efecto antioxidante y antiinflamatorio, sin embargo, aún faltan más estudios que respalden su uso.
Guezguez et al. ⁽⁷⁴⁾	Túnez	2023	Revisión narrativa	Prioriza la terapia no farmacológica basada en un programa individualizado y combinado con terapia conductual asociada a terapia de relajación e higiene del sueño. Asimismo, considera el uso cuidadoso de fármacos hipnóticos debido a los efectos colaterales como somnolencia diurna, insomnio de rebote, deterioro de la alerta y el rendimiento y, finalmente, el síndrome de abstinencia luego de la discontinuación de la terapia.
Kubota et al. ⁽⁴³⁾	Japón	2022	Revisión narrativa	Se propone el uso de sustancias denominadas “adaptógenos”, un tipo de hierba medicinal que, según algunos estudios controlados, mejoró los síntomas físicos, acortó el tiempo de fatiga y el dolor crónico, así como también redujo los niveles de IL-6 comparados con placebo en pacientes con síndrome pos-COVID-19.
Yong ⁽¹⁶⁾	Malasia	2021	Revisión narrativa	Propuesta de medidas no farmacológicas como rehabilitación con ejercicios aeróbicos ligeros y personalizados, así como ejercicios respiratorios y acompañamiento psicológico cercano.
Theoharides et al. ⁽⁷¹⁾	Estados Unidos de América	2021	Revisión narrativa	Plantea el uso de luteolina, un flavonoide que actúa como un antiinflamatorio al inhibir la acción de los mastocitos, mejorando el proceso de neuroinflamación.
Moghimi et al. ⁽⁷³⁾	Estados Unidos de América	2021	Revisión narrativa	Plantea el uso de una terapia farmacológica similar al enfoque terapéutico para encefalitis miálgica y síndrome de fatiga crónica secuelas a muchos agentes infecciosos y sobre los que se tiene experiencia previa. Los fármacos propuestos son antidepresivos, inhibidores de la monoaminoxidasa como la moclobemida, metilfenidato, acetil-L-carnitina, ácido lipoico y N-acetilcisteína. Asimismo, el uso de opioides, como morfina y naloxona, podría ser efectivo. La terapia no farmacológica como la conductual y el ejercicio tienen una utilidad limitada.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Storz ⁽⁷⁸⁾	Alemania	2021	Revisión narrativa	Propone una terapia no farmacológica basada en dieta rica en vegetales y algunos micronutrientes como el triptófano y magnesio, los cuales están asociados a mejoras en la calidad del sueño, la duración, latencia de inicio, así como el despertar temprano.
Richter et al. ⁽¹¹⁾	Alemania	2021	Revisión narrativa	Hace énfasis en el uso de la terapia no farmacológica, la nutrición y medicina tradicional china; sin embargo, explica la necesidad de ampliar estudios sobre terapia cognitivo-conductual, especialmente en el manejo del insomnio pos-COVID-19.
Demeco et al. ⁽⁷⁵⁾	Italia	2020	Revisión narrativa	La propuesta plantea el inicio de la rehabilitación temprana para mejorar la recuperación a largo plazo, el apoyo de la asistencia virtual a través de la telerehabilitación podría ser beneficioso en situaciones de restricciones sociales, así como el uso del telemonitoreo para el reporte de síntomas nuevos por parte del paciente.
Wang et al. ⁽⁷⁷⁾	Estados Unidos de América	2020	Revisión narrativa	Enfoca la rehabilitación del paciente en la fase posaguda del COVID-19 con la implementación del ejercicio físico individualizado y progresivo, así como la terapia ocupacional, sobre todo en pacientes con tiempo prolongado de hospitalización.
Chang et al. ⁽⁷⁹⁾	Reino Unido	2020	Revisión narrativa	Postula el efecto beneficioso de los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente del ácido eicosapentaenoico, en la reducción del efecto antiinflamatorio frente al COVID-19, ya que es el factor más relacionado a las secuelas, especialmente las de origen neurológico. El autor enfatiza el uso de una dieta balanceada y rica en dichos nutrientes.
Ballesio et al. ⁽⁸⁰⁾	Italia	2020	Revisión narrativa	El autor plantea una propuesta basada en la gestión del sueño dirigida al personal de salud de primera línea. El enfoque plantea, entre otras directrices, el cuidado del sueño, gestión del tiempo para un sueño conciliador, ambientes propicios y evitar el uso de estimulantes y drogas hipnóticas.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Las patologías posinfecciosas han sido descritas asociadas principalmente a virus, entre las que destacan el dengue, citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, entre otros ⁽⁶³⁾. En este grupo de agentes, los coronavirus que afectan a humanos también han sido asociados a procesos posinfecciosos; al respecto, se cuenta con alguna experiencia en el manejo de ellos, sobre todo en el síndrome respiratorio agudo (SARS) y el virus respiratorio del oriente medio (MERS), donde se tiene un enfoque claro sobre el curso de los síntomas, los cuales se caracterizan por la presencia de fatiga y trastornos psiquiátricos que pueden permanecer hasta por cuatro años luego de la infección aguda y que algunas series han descrito hasta por un periodo cercano a quince años de duración ⁽⁸¹⁾.

Las secuelas neurológicas de la COVID-19 son más frecuentes que las producidas por el virus de la influenza, especialmente en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y, de otro lado, la prevalencia de fatiga crónica es mucho mayor que la que se observa en dengue, el virus de Epstein-Barr y mononucleosis ^(16,53).

En el caso de los trastornos del sueño como manifestación del síndrome pos-COVID-19, aún no se conoce el tiempo exacto de persistencia de este problema, ya que muchos estudios observacionales al respecto están aún en curso ⁽⁴²⁾.

El espectro clínico que se ha descrito hasta ahora respecto a la secuelas en el pos-COVID-19 corresponde a una sintomatología sistémica muy diversa que incluye desde trastornos autonómicos hasta daño de órganos específicos, y lo más crítico son los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos prolongados, dentro de los cuales los trastornos del sueño son los que han ocasionado una importante morbilidad, además de problemas funcionales relacionados con la calidad de vida tan igual o peor que los trastornos de fatiga crónica, disnea y niebla cerebral igualmente descritos en muchas series ^(10,82).

Si es bien es cierto, aún hay mucho por dilucidar respecto a la prevalencia, factores de riesgo y cuadro clínico de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19, va quedando claro que es el sexo femenino uno de los más afectados, y mucho más si de por medio existen trastornos mentales o neuropsiquiátricos asociados ⁽³¹⁾. Asimismo, los estudios de prevalencia de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 más grandes realizados indican que esta no supera el 50 % en todas las series, incluso en las más extensas y de seguimiento más prolongado, y que, al parecer, dicha prevalencia va disminuyendo con el tiempo, pero todo llega a indicar que es muy superior al de la población general ^(10,17,21,28,54).

Es evidente que el SARS-CoV-2 es un virus con una tendencia a ocasionar trastornos sistémicos por su capacidad de invasión a órganos nobles, entre los que se incluyen el

sistema nervioso central, y que es la respuesta inflamatoria sistémica la que está muy relacionada con las secuelas, según como se ha intentado comprender en el origen fisiopatológico de estos trastornos ^(10,40). Una cuestión aún no muy comprendida es la predisposición genética en las manifestaciones neurológicas del pos-COVID-19. Si bien es cierto que existen descripciones de variantes genéticas de la ACE2 implicadas en la gravedad de la presentación aguda entre diferentes etnias, el papel genético para el mayor compromiso neurológico es aún desconocido, a diferencia de variantes descritas, por ejemplo, para el virus del herpes simple, donde se han descubierto mutaciones innatas de la vía toll-like receptor 3 (TLR3), la cual lleva a una respuesta desregulada frente al virus; se mantiene la sospecha que una situación similar ocurra con la COVID-19 ⁽³³⁾.

El manejo de los síntomas pos-COVID-19, especialmente los trastornos del sueño, aún es un ámbito de investigación incipiente, pero todo apunta a que, en vista de que dichos trastornos van desapareciendo en el tiempo, el manejo paliativo y la terapia conductual van a ser los métodos terapéuticos preponderantes, aunque aún hay mucho que dilucidar sobre la terapia farmacológica y dietética ⁽¹⁶⁾. Acerca de esta última, en la actualidad hay una tendencia muy fuerte sobre el uso de la dieta vegana, basada en el menor riesgo de complicaciones en personas que consumen dietas exentas de proteínas de origen animal y bajas en carbohidratos, al igual que la dieta rica en sustancias antioxidantes, como los ácidos omega 3. Ambas se muestran como alternativas interesantes para combatir las secuelas posinflamatorias de la COVID-19 ⁽⁷⁸⁾.

CONCLUSIONES

Nos enfrentamos a una nueva y silenciosa pandemia producto de las secuelas aún no muy bien estudiadas de la COVID-19, donde los trastornos neuropsiquiátricos están ocasionando un deterioro del funcionamiento individual, siendo los trastornos del sueño uno de los problemas más frecuentes en este tipo de situación, con una prevalencia entre 9,7 % hasta 50 %.

El origen de los trastornos del sueño en el pos-COVID-19 podría explicarse por una serie de factores, entre los que predomina el tropismo del virus al SNC, la respuesta inflamatoria, una inadecuada regeneración del tejido neuronal y un componente psicosocial aún no bien estudiado, como la depresión y el aislamiento social.

El insomnio constituye uno de los trastornos del sueño más frecuentes del síndrome pos-COVID-19 y se presenta predominantemente en población femenina, adultos jóvenes y con trastornos neuropsiquiátricos agregados.

El manejo de dichos trastornos es aún tema de estudio. La terapia farmacológica con antidepresivos ha demostrado

cierta utilidad, así como las medidas no farmacológicas, como la terapia física corta y personalizada y la terapia alternativa como la medicina china y la terapia dietética vegana y de consumo de alimentos antioxidantes, las cuales podrían tener cierta utilidad en el control de los síntomas. En suma, siendo las patologías del sueño tan variadas y frecuentes, sería importante realizar estudios más profundos que las describan de manera más específica para su abordaje terapéutico, tanto farmacológico como no farmacológico, considerando su influencia en la calidad de vida de las personas.

Contribuciones de los autores: Los autores son responsables del contenido del artículo. No existen consideraciones de tipo ético y confidencialidad de datos por ser un artículo de revisión.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Tejedor-Estupiñán JM. Los impactos sociales y económicos de la pandemia de la Covid-19 en Latinoamérica. *Rev finanz política econ* [Internet]. 2020;12(2):335-40.
3. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* [Internet]. 2021;114(9):428-42.
4. Lara Rivera AL, Parra Bracamonte GM, López Villalobos N. Tasas de letalidad y factores de riesgo por COVID-19 en México. *Rev Cub Salud Publica* [Internet]. 2021;47(4):e2872.
5. Franco Escobar VD, Morales Chorro L, Baltrons Orellana R, Rodríguez CR, Urbina O, López de Blanco C. Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Alerta* [Internet]. 2021;4(2):28-37.
6. Escobar-Agreda S, Vargas Herrera J, Rojas-Mezarina L. Evidencias preliminares sobre el efecto de la vacunación contra la COVID-19 en el Perú. *Bol Inst Nac Salud* [Internet]. 2021;27(3-4):35-9.
7. López L, Portugal W, Huamán K, Obregón C. Efectividad de vacunas COVID-19 y riesgo de mortalidad en Perú: Un estudio poblacional de cohortes pareadas. *An Fac Med* [Internet]. 2022;83(2):88-94.
8. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol* [Internet]. 2021;72(11):384-96.
9. Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, Khan M, Almutairi AB, et al. "LONG COVID": An insight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;25(17):5561-77.
10. Efstathiou V, Stefanou M-I, Demetriou M, Siafakas N, Makris M, Tsigoulis G, et al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2022;23(5):363.
11. Richter K, Kellner S. "Coronasomnia"- Resilienzförderung durch Insomniebehandlung. *Somnologie* [Internet]. 2021;25(3):170-5.
12. Tremblay M-E, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: The role for Glia. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2020;14:592214.
13. Cherem J, Robledo Z, Fajardo G. Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes [Internet]. Editorial Medica Panamericana; 2023. Disponible en: https://anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/Libro-Sindrome-post-COVID.pdf
14. Fernández-de-las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, de-la-Llave-Rincón AI, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, Florencio LL, et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect* [Internet]. 2021;83(4):496-522.
15. Uzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):1-10.
16. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis* [Internet]. 2021;53(10):737-54.
17. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: Ongoing symptomatic phase vs. Post-COVID-19 syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(24):5913.
18. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it? *Lung* [Internet]. 2021;199(2):113-9.
19. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. RETRACTED: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10270):220-32.
20. Taskiran-Sag A, Eroğlu E, Canlar Ş, Poyraz BM, Özülken K, Mumcuoğlu T, et al. Subacute neurological sequelae in mild COVID-19 outpatients. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2022;70(1):27-36.
21. Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, Mangiavini L, Battezzati A, Bertoli S, et al. Long-term Coronavirus disease 2019 complications in inpatients and outpatients: A one-year follow-up cohort study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(8):1-8.
22. Taruffi L, Muccioli L, Mitolo M, Ferri L, Descovich C, Mazzoni S, et al. Neurological manifestations of long COVID: A single-center one-year experience. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2023;19:311-9.
23. Kotova OV, Medvedev VE, Poluektov MG, Belyaev AA, Akarachkova ES. Sleep disorders in post-COVID syndrome: a psychiatric or neurological problem? *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2023;53(1):16-20.
24. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021;40(12):482-7.
25. Avittan H, Kustovs D. Cognition and mental health in pediatric patients following COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023;20(6):5061.
26. Aly MAEG, Saber HG. Long COVID and chronic fatigue syndrome: A survey of elderly female survivors in Egypt. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(12):e14886.
27. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Lindner A, Kofler M, Ianos BA, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022;29(6):1685-96.
28. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2022;28(5):657-66.
29. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2022;434:120162.
30. Pelà G, Goldoni M, Solinas E, Cavalli C, Tagliaferri S, Ranzieri S, et al. Sex-related differences in long-COVID-19 syndrome. *J Womens Health* [Internet]. 2022;31(5):620-30.

31. El Sayed S, Gomaa S, Shokry D, Kabil A, Eissa A. Sleep in post-COVID-19 recovery period and its impact on different domains of quality of life. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* [Internet]. 2021;57(1):1-10.
32. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2021;131:105295.
33. Jesuthasan A, Massey F, Manji H, Zandi MS, Wiethoff S. Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021;428(117608):117608.
34. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, et al. The pathophysiology of long COVID throughout the renin-angiotensin system. *Molecules* [Internet]. 2022;27(9):2903.
35. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2022;322(1):1-11.
36. Research Accessibility Team (RAT). The microvascular hypothesis underlying neurologic manifestations of long COVID-19 and possible therapeutic strategies. *Cardiovasc Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;10(4):193-203.
37. Tizenberg BN, Brenner LA, Lowry CA, Okusaga OO, Benavides DR, Hoisington AJ, et al. Biological and psychological factors determining neuropsychiatric outcomes in COVID-19. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2021;23(10):1-25.
38. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, et al. Neuropsychologic profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive long COVID syndrome. *J Nucl Med* [Internet]. 2022;63(7):1058-63.
39. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol* [Internet]. 2022;13(1):17-23.
40. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci* [Internet]. 2022;21(3):77.
41. Martínez-Salazar B, Holwerda M, Stüdle C, Piragyte I, Mercader N, Engelhardt B, et al. COVID-19 and the vasculature: Current aspects and long-term consequences. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2022;10:1-23.
42. Merikanto I, Dauvilliers Y, Chung F, Holzinger B, De Gennaro L, Wing YK, et al. Disturbances in sleep, circadian rhythms and daytime functioning in relation to coronavirus infection and Long-COVID - A multinational ICOS study. *J Sleep Res* [Internet]. 2022;31(4):e13542.
43. Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2023;77(2):84-93.
44. Wang JY, Zhang W, Roehrl VB, Roehrl MW, Roehrl MH. An autoantigen atlas from human lung HFL1 cells offers clues to neurological and diverse autoimmune manifestations of COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:1-26.
45. Yang C-P, Chang C-M, Yang C-C, Pariante CM, Su K-P. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2022;103:19-27.
46. Pozzi A. COVID-19 and mitochondrial non-coding RNAs: New insights from published data. *Front Physiol* [Internet]. 2022;12:1-9.
47. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce 'brain fog' and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit* [Internet]. 2021;27:e930886.
48. Eroğlu İ, Eroğlu BÇ, Güven GS. Altered tryptophan absorption and metabolism could underlie long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutrition* [Internet]. 2021;90:111308.
49. Hilpert K, Mikut R. Is there a connection between gut microbiome dysbiosis occurring in COVID-19 patients and post-COVID-19 symptoms? *Front Microbiol* [Internet]. 2021;12:1-5.
50. Castanares-Zapatero D, Chalou P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* [Internet]. 2022;54(1):1473-87.
51. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Menétré F, Bachelet D, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(7):1041.
52. Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, García-Hernández JL, González-Bernal JJ, Seco-Calvo J. Long COVID a new derivative in the chaos of SARS-CoV-2 infection: The emergent pandemic? *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(24):5799.
53. Blomberg B, Mohn KG-I, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen B-A, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(9):1607-13.
54. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021;97:328-48.
55. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Foldbo BM, Danielsen ME, Á Steig B, et al. Prevalence of long COVID in a national cohort: longitudinal measures from disease onset until 8 months' follow-up. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;122:437-41.
56. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021;94:138-47.
57. Terlizzi K, Kutscher E, Yoncheva Y. Monitoring new symptoms after COVID-19 infection among primary care patients in New York city. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2021;34(5):1014-6.
58. Nowakowski S, Kokonda M, Sultana R, Duong BB, Nagy SE, Zaidan MF, et al. Association between sleep quality and mental health among patients at a post-COVID-19 recovery clinic. *Brain Sci* [Internet]. 2022;12(5):586.
59. Wu Y, Qiao L, Bao M, Chao J. Prevalence of sleep disorders among survivors of severe COVID-19 infections: A meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* [Internet]. 2023;35(2-3):204-6.
60. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Restless legs syndrome is associated with long-COVID in women. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2022;18(5):1413-8.
61. Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2023;77(2):72-83.
62. Paranhos ACM, Dias ARN, Bastos TDR, Rodrigues AN, Santana KHY, Dias LHA, et al. Persistent olfactory dysfunction associated with poor sleep quality and anxiety in patients with long COVID. *Front Neurosci* [Internet]. 2023;17:1161904.
63. Young P. Sleep disorders and fatigue syndrome in long COVID syndrome: case-based experiences from neurological/sleep medicine rehabilitation. *Somnologie (Berl)* [Internet]. 2022;26(2):73-9.
64. Bocek J, Prasko J, Genzor S, Hodny F, Vanek J, Pobeha P, et al. Sleep disturbance and immunological consequences of COVID-19. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2023;17:667-77.
65. BATTERY S, Philip KEJ, Williams P, Fallas A, West B, Cumella A, et al. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2021;8(1):e001075.
66. Vitale JA, Perazzo P, Silingardi M, Biffi M, Banfi G, Negrini F. Is disruption of sleep quality a consequence of severe Covid-19 infection? A case-series examination. *Chronobiol Int* [Internet]. 2020;37(7):1110-4.
67. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):601-15.

68. Shaik L, Boike S, Ramar K, Subramanian S, Surani S. COVID-19 and sleep disturbances: A literature review of clinical evidence. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023;59(5):818.
69. Souissi A, Dergaa I, Romdhani M, Ghram A, Irandoust K, Chamari K, et al. Can melatonin reduce the severity of post-COVID-19 syndrome? *Excli J* [Internet]. 2023;22:173-87.
70. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Neuroinflammation, mast cells, and Glia: Dangerous liaisons. *Neuroscientist* [Internet]. 2017;23(5):478-98.
71. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* [Internet]. 2021;47(2):232-41.
72. Toogood PL, Clauw DJ, Phadke S, Hoffman D. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;165(105465):105465.
73. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2021;21(9):44.
74. Guezguez F, Romdhani M, Boutaleb-Joutei A, Chamari K, Ben Saad H. Management of long-COVID-19 patients with sleep disorders: practical advice to general practitioners. *Libyan J Med* [Internet]. 2023;18(1):1-8.
75. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res* [Internet]. 2020;48(8):030006052094838.
76. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2021;57(2):189-98.
77. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam G-T, Lin N, Humbert S. Physical medicine and rehabilitation and pulmonary rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020;99(9):769-74.
78. Storz MA. Lifestyle adjustments in long-COVID management: Potential benefits of plant-based diets. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2021;10(4):352-63.
79. Chang JP, Pariante CM, Su KP. Omega-3 fatty acids in the psychological and physiological resilience against COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2020;161:102177.
80. Ballesio A, Lombardo C, Lucidi F, Violani C. Caring for the carers: Advice for dealing with sleep problems of hospital staff during the COVID-19 outbreak. *J Sleep Res* [Internet]. 2021;30(1):e13096.
81. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):611-27.
82. Nath A. Neurologic manifestations of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *Continuum* [Internet]. 2021;27(4):1051-65.

Correspondencia:

Miriam Arredondo-Nontol

Dirección: Mz. D Lote 18 Urb. Santa Rosa. Tumbes.

Teléfono: +51 988930781

Email: marredondon@untumbes.edu.pe

Recibido: 15 de mayo de 2023

Evaluado: 12 de junio de 2023

Aprobado: 18 de julio 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 iD

Rodolfo Arredondo-Nontol

<https://orcid.org/0000-0003-3333-2741>

Miriam Arredondo-Nontol

<https://orcid.org/0000-0001-6269-7593>

Narcisa Reto

<https://orcid.org/0000-0002-8107-1657>

Angel Suyon-Castillo

<https://orcid.org/0000-0002-7251-5850>

Urbina-Rojas Yrene Esperanza

<https://orcid.org/0000-0001-6834-6284>

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Horizonte Médico se edita de acuerdo con 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).

I. 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 Systems (OJS), para lo cual el autor deberá seguir estos pasos:

1. Iniciar sesión, y/o registrarse desde el menú principal (<http://www.horizontemedico.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 A PRESENTAR

El autor de manera obligatoria deberá adjuntar a su artículo a través del OJS los siguientes documentos adjuntos e información:

- Carta dirigida al director de Horizonte Médico (cover letter), en la que solicita la evaluación de su artículo.
- Declaración Jurada de Autorización para Publicación y Distribución, 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.

- Formulario de conflictos de interés (COI) recomendado por el ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (<https://www.icmje.org/disclosure-of-interest>) debidamente llenado. El autor corresponsal debe remitir el formulario de cada uno de los autores.
- Formulario de originalidad.
- Copia del documento que certifica que el artículo es de conocimiento de las autoridades de la institución en la que labora el autor.
- 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, sub-dependencia. 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.
- Contribuciones de autoría: Se debe indicar la contribución individual de cada autor en la elaboración del manuscrito.
- Fuente de financiamiento: Debe incluir la entidad financiadora, nombre del proyecto financiado y el número de contrato de financiación.
- Datos de correspondencia: Debe incluir correo electrónico personal o institucional del autor corresponsal, dirección postal número telefónico o móvil.
- 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>
- 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.

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

II. ESTRUCTURA DE LOS ARTÍCULOS

Para el diseño, realización y presentación de diferentes tipos de estudios se deben seguir las recomendaciones establecidas por iniciativas internacionales como:

- ARRIVE (<https://arriveguidelines.org/>): Investigación con animales.
- CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>): Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- MOOSE (https://www.ijo.in/documents/14moose_ss.pdf): Revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios observacionales.
- PRISMA (<http://www.prismastatement.org/>): Revisiones sistemáticas y meta-análisis
- STARD (<http://stard-statement.org>) y (<http://www.tripod-statement.org>): Estudios de pruebas diagnósticas y pronósticas.
- STROBE (strobe-statement.org): Estudios observacionales.
- SPIRIT (<https://www.spirit-statement.org>): Ensayos clínicos de intervención.
- SRQR (<http://links.lww.com/ACADMED/A218>) y COREQ (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/coreq/>): Para estudios cualitativos.

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 mínimo de 300 palabras y está organizado en objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusiones. El artículo original puede tener, como máximo, 3500 palabras, 5 figuras o tablas, y un mínimo de 20/30 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 (mínimo de 200 palabras), palabras clave, introducción, el estudio (que incluye “hallazgos” para mostrar los resultados), discusión y 20 referencias bibliográficas como mínimo. Puede incluir de 4 figuras o tablas y 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 (mínimo de 350 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 30/70 referencias bibliográficas. Tiene un máximo de 4000 palabras y 5 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 (mínimo 250 palabras), introducción breve, caso clínico, discusión y 15 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 4 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. Puede tener, como máximo, 2500 palabras y 3 figuras o tablas.

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. Puede tener, como máximo, 2500 palabras y 1 figura o tabla.

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. Puede tener, como máximo, 2500 palabras y 1 figura o tabla.

Carta al editor: El objetivo de este manuscrito es enriquecer o discutir en torno a un artículo publicado en los dos últimos números de la revista Horizonte Médico (Lima), y excepcionalmente se pueden aceptar comentarios de artículos publicados en otras revistas nacionales. Son bienvenidas cartas que presenten resultados de investigación que incluyan hasta una tabla o una figura como máximo. Se permiten hasta cinco autores, una extensión de dos páginas y hasta 1000 palabras. El número máximo de referencias bibliográficas es de 10.

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Todos los manuscritos deben incluir mínimo tres y un máximo de diez palabras clave (Keywords), separadas por punto y coma, en español y en inglés. Para definir las, deberá consultar los descriptores de salud BIREME (<https://pesquisa.bvsalud.org>) 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.

CONSIDERACIONES DE FIGURAS Y TABLAS

Figura: Son dibujos, mapas, fotografías, diagramas, gráficos estadísticos, esquemas o cualquier ilustración que no sea tabla. Se numeran de manera consecutiva según la primera mención en 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. Las fotografías deben ser enviadas en formatos TIFF o JPG con resolución mayor de 600 dpi o 300 píxeles. En el caso de aquellas fotografías en las que se puedan identificar el rostro del paciente, se deberá editar para evitar la identificación de la persona (Tabla 1).

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 (Tabla 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias bibliográficas deben insertarse en el texto ordenadas correlativamente según su aparición, y se escriben de acuerdo con las Normas de Vancouver de acuerdo con las normas de los «recomendaciones para la Preparación/Realización, Presentación, Edición y Publicación de Trabajos Académicos en Revistas Médicas» del ICMJE (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). 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 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) (Tabla 1).

Tabla 1. Extensión máxima de palabras, tablas, figuras y referencias según sección

Sección	Resumen	Contenido	Figuras y tablas	Referencias bibliográficas
Editorial	---	1500	---	5/10
Artículo original	300	3500	5	20/30
Original breve	200	2000	4	20
Artículo de revisión	350	4000	5	30/70
Caso clínico	250	1500	4	15
Artículo de opinión	200	2500	3	30
Historia	200	2500	3	30
Semblanza	---	2500	1	10
Carta al editor	---	1000	1	10

^a Sección solicitada por el Director de la revista.

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

III. CONSIDERACIONES ÉTICAS EN INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN

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 bibliométricos), de salud pública (vigilancia y evaluación de programas) y los estudios de brotes o 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, Council for International Organization of Medical Science - CIOOMS, American College of Epidemiology Ethics Guidelines, Health Research Ethics Authority - Canada y el Committee on Publication Ethics (www.publicationethics.org).

CRITERIOS DE AUTORÍA

El Comité Editor de la revista Horizonte Médico (Lima) fundamenta el reconocimiento de autoría en las recomendaciones del ICMJE, 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 con 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.

Se recomienda utilizar los roles de contribución establecidos en la taxonomía CRediT (<https://credit.niso.org>), por ejemplo:

1. Conceptualización
2. Metodología
3. Escritura - borrador original
4. Redacción: revisión y edición

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 con 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.

V. ADOPCIÓN DE CIENCIA ABIERTA

La revista en su afán por alinearse con las prácticas de comunicación científica de la Ciencia Abierta y en concordancia con las políticas de evaluación de revistas de SciELO Perú (2020) informa que, a partir de octubre del 2021, y de manera progresiva.

Aceptará envíos de manuscritos previamente depositados en servidores de preprints certificados o recomendados por la revista.

Solicitará a los autores incluir la cita y referencia de datos, códigos de programa y otro contenido subyacente a los textos de los artículos. Opcionalmente, se recomienda que el contenido citado esté disponible en acceso abierto antes o en paralelo con la publicación del artículo.

Permitirá mecanismos para abrir el proceso de revisión por pares, inicialmente como modalidad simple ciego, donde el revisor conoce los datos del autor, y posteriormente como revisión por pares abierta (open peer review). Por lo que, cuando los manuscritos sometidos a evaluación de expertos tienen versiones preliminares (preprints), el tipo de revisión será diferenciado.

En los manuscritos con versiones preliminares (preprints) publicados, el autor corresponsal debe informar a la revista el alineamiento de la investigación y la conformidad con las prácticas de la ciencia abierta y debe utilizar el Formulario de Conformidad con la Ciencia Abierta (.docx). El formulario debe enviarse como un archivo adicional y complementario al manuscrito de texto y demás documentos solicitados por la revista, a través del sistema de envíos en línea.

La revista recomienda utilizar preferentemente alguno de los siguientes repositorios de preprints de acuerdo con el enfoque temático del manuscrito y por decisión de todos los autores:

- Scielo Preprints (<https://preprints.scielo.org>)
- medRxiv (<https://www.medrxiv.org>)
- bioRxiv (<https://www.biorxiv.org>)
- arXiv (<https://arxiv.org>)



USMP

UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

Facultad de
Medicina
Humana

