



Universidad
Nacional Mayor
de San Marcos

(Universidad del Perú,
DECANA DE AMÉRICA)

Anales de la Facultad de Medicina

1918-2024

106 años difundiendo las
ciencias de la salud

Abril - Junio 2024
Volumen 85 N° 2

Indizada en LIPECS, LILACS, LATINDEX, REDALYC, SciELO
IMBIOMED, Directory of Open Access Journals, Dialnet, HINARI, REDIB, Scopus



ANALES

DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

RECTORA Dra. Jeri Gloria Ramón Ruffner de Vega
VICERRECTOR ACADÉMICO DE PREGRADO Dr. Carlos Francisco Cabrera Carranza
VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO Dr. José Segundo Niño Montero

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

DECANO Dr. Luis Enrique Podestá Gavilano
VICEDECANA ACADÉMICA Dra. Alicia J. Fernández Giusti Vda. De Pella
VICEDECANO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO Dr. Manuel Izaguirre Sotomayor
DIRECTOR ADMINISTRATIVO Mg. Juan Humberto Aguilar Fretel

DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Dr. Juan Pedro Matzumura Kasano

DIRECTORES DE LOS INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE BIOLOGÍA ANDINA Dra. Elydia Cornelia Mujica Albán
INSTITUTO DE BIOQUÍMICA Y NUTRICIÓN Dra. Silvia Suárez Cunza
INSTITUTO DE CIRUGÍA EXPERIMENTAL Dra. María Angélica Valcárcel Saldaña
INSTITUTO DE ÉTICA EN SALUD Dr. Juan Francisco Rivera Feijoo
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS Dra. María Darmelly Salas Pérez
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL Dra. Nora Reyes Puma De Comesaña
INSTITUTO DE PATOLOGÍA Dra. Edith Maritza Paz Carrillo

DIRECTOR

Dr. César Cabezas Sánchez
Médico Cirujano-Especialista en enfermedades Infecciosas y Tropicales
Facultad de Medicina Humana, UNMSM, Perú

EDITOR GENERAL

Dr. Juan Murillo Peña
Bachiller en Medicina
Facultad de Medicina Humana. UNMSM, Perú.

EDITOR ADJUNTO

José Raúl Ramos Castillo
Médico Cirujano
Facultad de Medicina Humana. UNMSM, Perú.

EDITOR EMÉRITO

Dr. José Pacheco Romero
Doctor en Medicina
Facultad de Medicina Humana. UNMSM, Perú.

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Tulio Bertorini, University of Tennessee College of Medicine. Tennessee, EE.UU. Department of Neurology
Dra. Lilian Caló, BIREME/PAHO/WHO. Sao Paulo, Brazil
Dr. Javier Diaz Mendoza, Henry Ford Hospital. Detroit, EE.UU.
Dr. Joseph R. Zunt, University of Washington, EE.UU.
Dr. Jorge Alarcón Villaverde, Centro de Investigaciones Tecnológicas Biomédicas y Medioambientales (CITBM). Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Segundo Eleazar Aliaga Viera, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. César Gutiérrez Villafuerte, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Charles Huamani Saldaña, Hospital Regional de Cusco, Es Salud, Perú.
Dr. Percy Mayta Tristán, Universidad Científica del Sur, Perú.
Dr. Manuel Núñez Vergara, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Martín Yagui Moscoso, Instituto Nacional de Salud, Perú.
Dr. Gilmer Solís Sánchez, Instituto Nacional de Salud, Perú.

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Amy C. Morrison, Proyect Scientist, University of California, Davis, EE. UU.
Dr. Renato D. Alarcón, Mayo Clinic. Minnesota, EE.UU.
Dr. Carlos S. Alvarado, Professor of Pediatrics. Emory University School of Medicine. Atlanta, Georgia, EE.UU. - Médico ginecólogo
Dra. Roser Anglés, Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España.
Dr. Luis Cabero Roura, Universidad Autónoma de Barcelona.
Dr. José Otávio Costa Auler Junior, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil.
Dr. Marcos Cueto Caballero, Fundación Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Brasil.
Dr. Franklin Escobar Córdova, Editor de la Revista de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
Dr. Fausto Garmendia Lorena, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Mg. Hugo Florencio Gutiérrez Crespo, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú
Dr. Elmer Huerta Ramírez, Preventorio del Instituto de Cáncer, MedStar. Washington Hospital Center. Washington, EE.UU.
Dr. Claudio Lanata de las Casas, Instituto de Investigación Nutricional, Perú.
Dr. Frank Antonio Octavio Lizaraso Soto, Universidad de San Martín de Porres, Perú.
Dra. Isabel Martínez Motas, Instituto Finlay. La Habana, Cuba.
Dr. Juan Pedro Matzumura Kasano. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Juan E. Mezzich, Director at the Division of Psychiatric Epidemiology and International Center for Mental Health at the Mount Sinai School of Medicine. New York. EE.UU.
Dr. Juan Jaime Miranda Montero, Sydney School of Public Health, University of Sydney.
Dr. Raúl Morales Soto, Academia Nacional de Medicina, Perú.
Dr. Oscar Mujica, Asesor Regional OPS/OMS. Lima, Perú.
Dr. Alberto Perales Cabrera, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Herman Vildósola Gonzales, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Manuel Valdívieso, Clinical Professor of Internal Medicine, University of Michigan. Michigan, EE.UU.
Dra. Veerle Vanden Daelen, University of Antwerp. Antwerpen, Bélgica.
Dr. Joseph M Vinetz, American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Arlington, EE.UU.

ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

es la publicación oficial de la
Facultad de Medicina UNMSM.

Fundada en 1918.

Publicación trimestral, un volumen por año.

Los trabajos deben ser originales.

Arbitraje por pares (peer review).

Indizada en LIPECS, LILACS, LATINDEX,

REDALYC, SciELO, IMBIOMED,

Directory of Open Access Journals,

Dialnet, HINARI, REDIB,

SCOPUS

CORRESPONDENCIA

Facultad de Medicina, UNMSM.

Av. Grau N° 755, Lima 1, Perú.

Telf: 6197000 anexo 4672

Diseño y diagramación:

Milagros Orejón Ortiz de Orué

ISSN versión impresa 1025-5583

ISSN versión electrónica 1609-9419

Edición electrónica disponible en:

[http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/
index.php/anales.](http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales)

Correo electrónico:

anales.medicina@unmsm.edu.pe

Impresión: Centro de Producción Imprenta - UNMSM

Jr. Paruro 119, Lima 1.



ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Anales de la Facultad de Medicina es la publicación oficial de la Facultad de Medicina UNMSM, destinada a la difusión de asuntos de educación, investigación y temas relacionados a la práctica médica, a la enseñanza universitaria y al mejoramiento de la Salud Pública. El primer número apareció en Enero de 1918, siendo Decano el Dr. Ernesto Odriozola y su primer Secretario de Redacción el Dr. Hermilio Valdizán.

Anales de la Facultad de Medicina acepta la solicitud de publicación de artículos que sean nacionales o extranjeros, originales e inéditos.

El acceso gratuito a los documentos está condicionado al uso exclusivamente académico, por lo cual deberá citarse la fuente. Queda expresamente prohibida la reproducción total o parcial con fines comerciales, como material documental, sin la autorización por escrito del Comité Editorial.

Copyright © 2024, Facultad de Medicina UNMSM.

Depósito Legal de acuerdo al artículo 23 D.S. N° 017-98 ED de la Ley de Depósito Legal vigente: N° 150198-2968.

Anales de la Facultad de Medicina sigue las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

Edición electrónica disponible en:

<https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales>

Correo electrónico: anales.medicina@unmsm.edu.pe



EDITORIAL / EDITORIAL

- Desafíos y soluciones ante el aumento de la pobreza y la inseguridad alimentaria
Challenges and solutions to rising poverty and food insecurity
Anibal Velásquez 121

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Evolución de la seroprevalencia de COVID-19 en bancos de sangre durante la pandemia en la región Lima, Perú
Evolution of COVID-19 seroprevalence in blood banks during the pandemic in the Lima region, Peru
Teófilo José Fuentes Rivera, Juan Antonio Almeyda Alcántara, Alex Nader Celada Padilla, Rosemary Sunilda Fernández Fuentes, Liliana Estefanía Nicho Machado, Luis Palma García, Priscilla Karina Altamirano Cáceres, Alejandro Segundo Barbarán Arévalo, Gabriel Hugo Segami Salazar, Anika Paola Gutiérrez Pérez, William Félix Astorayme Zamora, Nora Ruiz-Guevara, Ricardo Bado, Edwin Cabezudo, Stefan Escobar Agreda, Roger Araujo Castillo, Luis Pampa-Espinoza 124
- Enfermedades cardiovasculares y mortalidad hospitalaria por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, año 2020
Cardiovascular diseases and in-hospital mortality on COVID-19 in health centers from Region Cajamarca, 2020
Juana Aurelia Ninatanta-Ortiz, Segunda Aydeé García-Flores, Insolina Raquel Díaz Rivadeneira, Elena Vega Torres, Katia Maribel Pérez Cieza, Sara Elizabeth Palacios Sánchez, Yolanda Angulo-Bazán 131
- Relación entre la deficiencia de hierro y el factor de anemia microcítica en postulantes diferidos para donar sangre
Relationship between iron deficiency and microcytic anaemia factor in deferred blood donors
Alejandra Vargas, José Vega, Rubelio Cornejo, Christian Lezama, Rodrigo Paredes, Pedro Aro 140
- Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de *Vibrio cholerae* en Perú, 1991- 2019
Molecular characterization and antimicrobial resistance of Vibrio cholerae in Perú, 1991 - 2019
Jimmy Ibarra-Trujillo, Débora Alvarado, Ronnie Gavilán 146
- Expresión de citoquinas y receptores de migración y maduración en células dendríticas expuestas a modelo tumoral de hepatocarcinoma
Expression of cytokines and migration and maturation receptors in dendritic cells exposed to a hepatocarcinoma tumor model
Stefany Fiorella Infante Varillas, Fabio Marcelo Reategui Díaz 156
- Variaciones *in vitro* de la actividad metabólica de los macrófagos frente a células tumorales de cáncer de pulmón y hepatocarcinoma
In vitro variations of the metabolic activity in macrophages against lung cancer and hepatocarcinoma tumor cells
Cesar A. Castillo, Stephanie M. Gálvez-Fernández, Paolo Wong-Chero, Jorge De la Cruz-Oré, Stefany F. Infante-Varillas 163
- Interposición de segmento peritoneal para la formación de neomucosa intestinal. Estudio experimental
Interposition of peritoneal segment for the formation of intestinal neomucosa. Experimental study
María A. Valcárcel S., José G. Somocurcio V., José R. Somocurcio, Juana Zavaleta Luján 171

ORIGINALES BREVES / BRIEF ORIGINAL

- Validación de un instrumento para medir conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición de alimentos nativos del Perú
Validation of an instrument to measure knowledge, assessment and usability of a mobile application on health and nutrition of native foods of Peru
Daniella Romero, Herman Vildózola, Edda Lazo, Violeta Nolberto 179

REPORTE DE CASO / REPORT CASE

- Coriorretinitis en una paciente con histoplasmosis diseminada y lupus eritematoso sistémico
Chorioretinitis in a patient with disseminated histoplasmosis and systemic lupus erythematosus
Daniel Cruz Chagua, Manuel López Fuentes, Janeth Villegas Guzmán, Bety Yáñez Álvarez 185
- Glomerulonefritis focal y segmentaria post COVID-19 en una paciente lúpica
Focal and segmental glomerulonephritis post COVID-19 in a lupus patient
Cristhian A. Vizcarra-Vizcarra, Vanessa Chávez-Barrios, Melannie Taco-Flores, Eduardo Chávez-Velásquez, Carmen Asato-Higa, Julia Sumire-Umeres 189
- Hallazgo inusual de cisticercosis muscular y esclerosis de Mönckeberg en adulta mayor con dolor muscular
Unusual finding of muscular cysticercosis and Mönckeberg's sclerosis in an older adult with muscle pain
Silvano Bertozzi, Ximena Veloz 193

Granulomatosis con poliangitis y síndrome de Kartagener <i>Granulomatosis with polyangiitis and Kartagener's syndrome</i> Mayra Paredes, Jimena Hidalgo	198
Tumor neuroendocrino hipofisario plurihormonal agresivo <i>Aggressive plurihormonal pituitary neuroendocrine tumor</i> Gonzalo Miranda Manrique, Luciana del Pilar Rafael Robles, Marjory Samantha Miranda Flores	202
Tumor marrón en la mandíbula como forma de presentación inicial de hiperparatiroidismo primario <i>Brown tumor in the mandible as an initial presentation of primary hyperparathyroidism</i> Gonzalo Miranda Manrique	207
ARTÍCULO ESPECIAL / ESPECIAL ARTICLE	
Dengue vaccines and vaccination status in Peru and Latin America <i>Vacunas contra el dengue y estado de la vacunación en Perú y Latinoamérica</i> Carlos Quispe-Vicuña, Julieta M. Araoz-Salinas, Brando Ortiz-Saavedra, Jose A. Gonzales-Zamora	211
Costos anuales incrementales para implementar intervenciones efectivas que erradiquen el hambre en el mundo y en Perú <i>Incremental annual costs for implementing effective interventions to eradicate hunger globally and in Peru</i> Anibal Velásquez	217
CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR	
Brote de rabia humana por virus de vampiro (<i>Desmodus rotundus</i>) asociado a mordedura de gato en el departamento de Amazonas, Perú, 2024 <i>Outbreak of human rabies due to vampire virus (Desmodus rotundus) associated with cat bites in the department of Amazonas, Peru, 2024</i> Ricardo López Ingunza, Albina Díaz Olivera, Víctor Osorio Pretel 2,c, Manuel López Fuentes, Carina Mantari Torpoco	225
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES	228
DECLARACIÓN JURADA	236
LISTA DE VERIFICACIÓN	238

Desafíos y soluciones ante el aumento de la pobreza y la inseguridad alimentaria

Challenges and solutions to rising poverty and food insecurity

Anibal Velásquez^{1,2,a}

¹ Programa Mundial de Alimentos de Naciones Unidas. Lima, Perú.

^a Ex Ministro de Salud del Perú

^b Epidemiólogo, MSc en malarología y saneamiento ambiental. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5867-0937>

Correspondencia:

Anibal Velásquez

anibal.velasquez@wfp.org

Recibido: 20 de junio 2024

Aprobado: 24 de junio 2024

Publicación en línea: 27 de junio 2024

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Velásquez A. Desafíos y soluciones ante el aumento de la pobreza y la inseguridad alimentaria. *An Fac med.* 2024;85(2):121-123. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28428>.

Desde 2018, la prevalencia del hambre ha aumentado significativamente a nivel mundial y en América Latina y el Caribe debido a eventos climáticos extremos, conflictos bélicos y la pandemia. La seguridad alimentaria y nutricional en la región está amenazada por estos factores y por crisis globales recientes que han incrementado los precios de los alimentos. En 2022, el hambre afectó al 9,2% de la población mundial (735 millones de personas) y al 6,5% en América Latina y el Caribe (43,2 millones de personas)⁽¹⁾, incluyendo al 7% en Perú (2,4 millones de personas)⁽²⁾. Las dietas saludables en la región son cuatro veces más costosas que las dietas energéticamente eficientes, con un costo promedio de 3,89 USD por persona y día en 2020, frente a un promedio global de 3,54 USD, lo que resultó en que 131 millones de personas (22,5% de la población de la región) no pudieran costear una dieta saludable⁽¹⁾.

El bajo crecimiento macroeconómico, la alta inflación y la elevada deuda en América Latina y el Caribe limitan las inversiones públicas y agravan la desigualdad, la pobreza y el hambre, dificultando la meta de erradicar el hambre para 2030⁽³⁾. Entre 2019 y 2022, la tasa de pobreza en la región aumentó del 30,4% al 32,3%, y la pobreza extrema del 11,4% al 13,1%⁽⁴⁾. En Perú, en 2023, la pobreza monetaria afectó al 29% de la población y la pobreza extrema al 5,7%⁽⁵⁾. Entre mayo de 2020 y junio de 2022, la inflación anual en América Latina y El Caribe alcanzó el 9,7%, la más alta desde 2005⁽³⁾, con una inflación de alimentos del 12,7% en marzo de 2022, superando el promedio mundial⁽¹⁾. Esta inflación afecta principalmente a la población de ingresos más bajos, aumentando la inseguridad ali-

mentaria y el riesgo de hambre y malnutrición. Sin medidas de protección social, la inflación de alimentos podría incrementar la pobreza en la región en más del 2,4%⁽⁶⁾.

Los eventos climáticos extremos y los cambios en la estacionalidad están deteriorando el sistema alimentario, aumentando los precios y exacerbando la vulnerabilidad de ciertos grupos. La competencia por recursos naturales limitados provoca degradación y escasez, afectando negativamente los medios de vida y la seguridad alimentaria. Hay poco margen para expandir tierras agrícolas para satisfacer la demanda futura de alimentos. Se proyecta un aumento del 20% en la demanda de alimentos en los próximos 15 años, requiriendo un incremento del 70% en la producción agrícola⁽⁷⁾.

En resumen, la combinación de factores económicos, climáticos y sociales está amenazando la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina, el Caribe y Perú, subrayando la urgencia de invertir en esta área para mitigar sus efectos.

¿En qué invertir y cuánto cuesta eliminar el hambre?

Centrar los recursos en garantizar la seguridad alimentaria y nutricional es crucial para abordar la pobreza, mitigar el impacto del cambio climático y promover el desarrollo sostenible. Un estudio de la FAO, IFAD y PMA⁽⁸⁾ destaca que, para erradicar el hambre mundial, que afectará a 650 millones de personas en 2030, se necesitan \$265 mil millones adicionales anuales, con \$198 mil millones destinados a reducir la pobreza, especialmente en zonas rurales. Las organizaciones recomiendan una combinación estratégica de inversiones públi-

cas en protección social y aumentos en la productividad e ingresos agrícolas. Para América Latina y el Caribe, se requieren \$8 mil millones anuales adicionales, distribuidos en \$6 mil millones para infraestructura rural y agricultura, y \$2 mil millones para programas de protección social.

Aunque estas inversiones son costosas, su importancia es innegable, ya que el costo de la inacción es aún mayor. En esta edición de la revista *Anales de la Facultad* se presentan estimaciones de los costos anuales necesarios para implementar intervenciones efectivas que pueden erradicar el hambre a nivel mundial y en Perú, basadas en revisiones de la evidencia disponible. En el artículo se seleccionaron 10 intervenciones efectivas de los estudios revisados y que pueden ser implementadas en Perú, agrupadas en cuatro áreas clave: transformación de sistemas alimentarios, resiliencia climática, protección social e infraestructura rural. Según ello, se requiere una inversión anual de \$393,3 millones para sacar del hambre a 2,4 millones de personas en Perú.

¿Por qué y en qué invertir en sistemas alimentarios?

Para erradicar el hambre, es crucial establecer un sistema alimentario que asegure acceso universal a alimentos, aumente ingresos para los desfavorecidos y promueva la gestión sostenible de recursos naturales. Es fundamental invertir en el sector agrícola, especialmente en la agricultura familiar, cadenas de valor, investigación y extensión agrícola, y apoyar a las PYMEs con mejor conectividad y apoyo financiero para transformar los sistemas alimentarios. Invertir en agricultura es tres veces más efectivo en aliviar la pobreza en países que dependen del sector agrícola, potenciando ingresos de comunidades vulnerables hasta cuatro veces más que otros sectores ^(7, 9).

¿Por qué y en qué invertir en resiliencia climática?

El cambio climático junto con la escasez de recursos podría reducir los rendimientos de los cultivos hasta en un 15% a 20% si las temperaturas superan los 2°C ⁽⁷⁾. Esto presenta un desafío considerable para los pequeños productores. Los eventos climáticos extremos afectan la producción y disponibilidad de alimentos, elevan los precios y restringen el acceso, además de deteriorar

infraestructuras clave, impactar la calidad del agua y la salud pública. Es urgente invertir en prácticas resilientes como la gestión eficiente de recursos, prevención de la erosión del suelo, conservación, agroforestería y desarrollo de cultivos resistentes al clima. La intensificación sostenible, la agricultura climáticamente inteligente y la mecanización agrícola son esenciales para aumentar la producción sin expandir la superficie cultivada y conservar los ecosistemas. También es crucial reducir el desperdicio de alimentos, mejorar la gestión postcosecha y facilitar el acceso a mercados para fortalecer la resiliencia climática.

¿Por qué y en qué invertir en protección social?

La protección social se ha consolidado como una estrategia eficaz para combatir el ciclo de pobreza y hambre ⁽¹⁰⁾. Los programas de protección social en América Latina y El Caribe, incluyendo transferencias monetarias condicionadas y no condicionadas, cupones alimentarios y programas de alimentación escolar, han probado su eficacia al incrementar el consumo alimenticio, la ingesta calórica y la diversidad dietética de los hogares beneficiarios ⁽¹¹⁾, aumentando la ingesta calórica en un 7% y el consumo de alimentos en un 13% ⁽¹²⁾.

¿Por qué y en qué invertir en infraestructura rural?

La inversión en desarrollo rural y agricultura es imprescindible para combatir la pobreza, reducir la desigualdad y garantizar la seguridad alimentaria, respaldada por evidencias científicas y experiencias globales ⁽¹³⁾. Establecer infraestructura esencial como sistemas de almacenamiento, energía renovable descentralizada, carreteras rurales y sistemas de riego es vital para aumentar la producción de alimentos y mejorar los ingresos de las familias rurales, reforzando su lucha contra el hambre ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en América Latina y el Caribe, el 40% de la población carece de acceso cercano a carreteras pavimentadas ⁽¹⁵⁾, y solo el 43% de la población rural tiene servicios de conexión a Internet ⁽¹⁶⁾.

¿Cómo pasar de la evidencia a la acción para alcanzar la meta de Hambre Cero en el Perú?

La notable reducción de la desnutrición crónica infantil en Perú, que se re-

dujo a la mitad en un periodo de ocho años hasta 2015, se atribuye a una combinación de factores, incluyendo mejoras económicas, reducción de la pobreza y una alianza multiactor que promovió políticas de Estado efectivas. Este éxito se logró mediante la implementación de un sistema de presupuesto por resultados, que financió intervenciones basadas en evidencia, junto con la mejora de los programas de protección social, el aseguramiento público en salud y una mayor inversión en salud y educación. Esta experiencia exitosa puede servir como modelo para mejorar la seguridad alimentaria y nutricional en el país.

En primer lugar, es fundamental situar el problema del hambre como una prioridad nacional en la agenda pública. Para ello, se debe mejorar la gobernanza multisectorial mediante la creación de un ministerio encargado de la rectoría multisectorial, actualizar la política de seguridad alimentaria y nutricional, y garantizar su financiamiento a través de programas de presupuesto por resultados que respalden intervenciones efectivas.

Para enfrentar los desafíos de la seguridad alimentaria y optimizar la inversión pública, es esencial establecer marcos institucionales con capacidades legales, operativas y financieras adecuadas, que faciliten el diálogo y el diseño de estrategias conjuntas mediante una gobernanza multisectorial. Un marco institucional robusto permite diseñar, implementar y evaluar políticas públicas, distribuyendo estratégicamente recursos hacia áreas prioritarias como sistemas alimentarios, agricultura, protección social y desarrollo de infraestructura rural. La inversión en seguridad alimentaria requiere una coordinación efectiva de políticas multisectoriales, especialmente en zonas rurales con altos costos de implementación y dispersión geográfica.

Dada la escasez de recursos fiscales, es vital adoptar soluciones de bajo costo y alta eficiencia que fortalezcan las capacidades institucionales y mejoren la gestión del gasto público. Una gestión efectiva y transparente del presupuesto nacional es clave para alcanzar la meta Hambre Cero en 2030.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, FIDA, OPS, PMA y UNICEF (2023). Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional - América Latina y el Caribe 2022: hacia una mejor asequibilidad de las dietas saludables. Santiago de Chile [Fecha de acceso: 5 de junio 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.4060/cc3859es>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, FIDA, OPS, PMA y UNICEF (2023). América Latina y el Caribe - Panorama regional de la seguridad alimentaria y la nutrición 2023: Estadísticas y tendencias. Santiago de Chile [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.4060/cc8514es>
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Internet]. CEPAL, 2023. Estudio Económico de América Latina y el Caribe. Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Fecha de acceso: 5 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/67989-estudio-economico-america-latina-caribe-2023-financiamiento-transicion>
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Internet]. CEPAL, 2023. Panorama Social de América Latina y el Caribe [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/ps>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática [Internet]. Perú: Evolución de la Pobreza Monetaria 2014-2023. Informe Técnico. Lima, 2023. [Fecha de acceso: 10 de junio 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6469130/5558432-peru-evolucion-de-la-pobreza-monetaria-2014-2023.pdf?v=1718204242>
- Inter-American Development Bank [Internet]. Galindo A, Nuguer V. Preparar el terreno macroeconómico para un crecimiento renovado. Informe macroeconómico de América Latina y el Caribe, 2023 [Fecha de acceso: 4 de junio 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18235/0004780>
- World Bank Group [Internet]. Townsend R, World Bank Group, 2015. Ending Poverty and Hunger by 2030. An Agenda for the Global Food System. Washington DC. Second Edition [Fecha de acceso: 10 de junio 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10986/21771>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, IFAD y WFP. 2015. Achieving Zero Hunger: the critical role of investments in social protection and agriculture. Rome: FAO [Fecha de acceso: 4 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/i4951e/i4951e.pdf>
- World Bank Group [Internet]. Morris M, Sebastian A, Rekha A, Perego VME, Nash JD, Diaz-Bonilla E, Centurion ME, 2020. Future Foodscapes: Re-imagining Agriculture in Latin America and the Caribbean [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/942381591906970569/pdf/Future-Foodscapes-Re-imagining-Agriculture-in-Latin-America-and-the-Caribbean.pdf>
- United Nations [Internet]. United Nations, Inter-agency Task Force on Financing for Development, 2023. Financing for Sustainable Development Report 2023: Financing Sustainable Transformations. New York: United Nations [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://desapublications.un.org/publications/financing-sustainable-development-report-2023>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, FIDA, OMS, PMA y UNICEF. (2019). El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2019. Protegerse frente a la desaceleración y el debilitamiento de la economía. Roma, FAO [Fecha de acceso: 6 de junio 2024]. Disponible en: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/02d85961-3c26-4d3b-ad67-a60c879693aa/content>
- Hidrobo M, Hoddinott J, Kumar N, Olivier M. Social Protection, Food Security, and Asset Formation. World Development. 2018; 101: 88-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2017.08.014>
- Germany Trade & Invest [Internet]. Salazar L, Muñoz G, Martel P, 2018. Food Security Sector Framework document. Environment, Rural Development, and Disaster Risk Management Division. Inter-American Development Bank [Fecha de acceso: 6 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.gtai.de/resource/blob/741218/5580effc19fabcc0690a1f35978a15bcf/PRO20211102741216.pdf>
- Turley L, Uzsoi D (2018). Financing rural infrastructure: Priorities and pathways for ending hunger. G20 Insights. [Fecha de acceso: 6 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.iisd.org/system/files/publications/financing-rural-infrastructure.pdf?q=sites/default/files/publications/financing-rural-infrastructure.pdf>
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Internet]. Pérez G, 2021. Impactos sociales de los caminos rurales en Mesoamérica (Serie Comercio Internacional, N° 165, LC/TS.2021/171). Santiago: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) [Fecha de acceso: 10 de junio 2024]. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/035e66d7-39c6-4040-be03-a4e00535a1a4/content>
- ICCA [Internet]. Ziegler S, Arias J, 2023. Rural Connectivity in Latin America and the Caribbean: State of play, challenges and actions for digitalization and sustainable development. IICA/CAF, WB, Microsoft, Syngenta, Bayer [Fecha de acceso: 4 de junio 2024]. Disponible en: <https://repositorio.iica.int/bitstream/handle/11324/21350/BVE221187921.pdf?sequence=6&isAllowed=y>

Evolución de la seroprevalencia de COVID-19 en bancos de sangre durante la pandemia en la región Lima, Perú

Evolution of COVID-19 seroprevalence in blood banks during the pandemic in the Lima region, Peru

Teófilo José Fuentes Rivera ^{1,a}, Juan Antonio Almeyda Alcántara ^{1,b}, Alex Nader Celada Padilla ^{1,c}, Rosemary Sunilda Fernández Fuentes ^{1,d}, Liliana Estefanía Nicho Machado ^{1,e}, Luis Palma García ^{2,f}, Priscilla Karina Altamirano Cáceres ^{3,g}, Alejandro Segundo Barbarán Arévalo ^{4,h}, Gabriel Hugo Segami Salazar ^{5,i}, Anika Paola Gutiérrez Pérez ^{6,j}, William Félix Astorayme Zamora ^{7,k}, Nora Ruiz-Guevara ^{8,l}, Ricardo Bado ^{8,m}, Edwin Cabezudo ^{8,n}, Stefan Escobar Agreda ^{8,o}, Roger Araujo Castillo ^{8,p}, Luis Pampa-Espinoza ^{8,q}

¹ Dirección de Banco de Sangre y Hemoterapia, Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre. Lima, Perú.

² Banco de Sangre, Hospital Emergencia Ate Vitarte. Lima, Perú.

³ Banco de Sangre, Hospital Nacional Hipólito Uhanue. Lima, Perú.

⁴ Banco de Sangre, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

⁵ Banco de Sangre, Hospital General de Huacho. Lima, Perú.

⁶ Banco de Sangre, Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales. Lima, Perú.

⁷ Banco de Sangre, Hospital Nacional Luis N. Sáenz. Lima, Perú.

⁸ Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

^a Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7120-9296>

^b Médico emergenciólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3563-7672>

^c Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2844-049X>

^d Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4859-9505>

^e Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-2939>

^f Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2918-7887>

^g Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5853>

^h Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6459-0079>

ⁱ Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3877-6684>

^j Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9041>

^k Médico patólogo clínico. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7739-2885>

^l Bióloga. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6956-6342>

^m Médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7994-583X>

ⁿ Biólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3364-8212>

^o Médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8355-4310>

^p Médico infectólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3740-1962>

^q Médico infectólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2392-587X>

An Fac med. 2024;85(2):124-130./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28062>.

Correspondencia:

Alex Nader Celada Padilla
alexondt@gmail.com

Recibido: 13 de mayo 2024

Aprobado: 19 de junio 2024

Publicación en línea: 30 de junio 2024

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

Los resultados preliminares de este reporte fueron enviados por el equipo técnico de la Dirección de Banco de Sangre y Hemoterapia (DIBAN) de la Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre (DIGDOT), el 20/06/23, al Despacho Viceministerial de Salud Pública del Ministerio de Salud del Perú, para toma de decisiones en salud pública y como insumo importante para promover las vacunas contra el COVID-19 en la población peruana.

Fuente de financiamiento: Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre (DIGDOT, Perú) e Instituto Nacional de Salud (INS, Perú).

Contribuciones de autoría: Todos los autores menos LPG, PKAC, ASBA, GHSS, APGP y WFAZ; contribuyeron en la concepción, metodología, diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de la versión final. LPG, PKAC, ASBA, GHSS, APGP y WFAZ participaron en el material de estudio, asesoría técnica, recolección de datos, análisis de datos, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

Citar como: Fuentes T, Almeyda J, Celada A, Fernández R, Nicho L, Palma L, et al. Evolución de la seroprevalencia de COVID-19 en bancos de sangre durante la pandemia en la región Lima, Perú. An Fac med. 2024; 85(2):124-130. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28062>.

Resumen

Introducción. Perú fue uno de los países más afectados por la pandemia de COVID-19, con más de 220 000 muertes registradas a causa de la infección por SARS-CoV-2. Ante las constantes mutaciones del virus y variantes registradas, es importante realizar investigaciones que reflejen la evolución del estado inmunológico humoral. **Objetivo.** Medir la seroprevalencia de COVID-19 en el transcurso de la pandemia en el departamento de Lima en el periodo comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2022, en muestras de donantes de sangre de 6 bancos de sangre de hospitales públicos de Lima, Perú. **Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo, que determinó la presencia de anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2 mediante inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral en muestras de donantes de sangre sanos y asintomáticos de bancos de sangre de 6 establecimientos de salud del departamento de Lima. **Resultados.** Se observó un aumento progresivo de la seroprevalencia de IgG y reactividad total de anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2 de la siguiente manera: 22,6% - 32,7% durante el 2020; 53,9% - 58,1% durante el 2021; 88,9% - 93,3% durante el primer semestre del 2022. **Conclusiones.** La reactividad y presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 aumentaron progresivamente durante la pandemia COVID-19 de 11,2% al 98,4% en las muestras evaluadas posiblemente con el impacto de las olas pandémicas y de la activa campaña de vacunación contra la COVID-19.

Palabras clave: Donación de Sangre; COVID-19; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Peru was one of the countries most affected by the COVID-19 pandemic, with more than 220,000 deaths recorded due to SARS-CoV-2 infection. Given the constant mutations of the virus and registered variants, it is important to carry out research that reflects the evolution of the humoral immune state. **Objective.** Measure the seroprevalence of COVID-19 during the pandemic in the department of Lima in the period between April 1, 2020 and June 30, 2022, in donor samples from 6 hospital blood banks public of Lima, Peru. **Methods.** A descriptive, transversal, observational and retrospective study was carried out evaluating the presence of IgM/IgG antibodies against SARS-CoV-2 using lateral flow chromatographic immunoassay in samples from healthy and asymptomatic donors from blood banks of 6 health facilities in the department of Lima. **Results.** A progressive increase in the seroprevalence of IgG and total reactivity of IgM/IgG antibodies against SARS-CoV-2 will be observed as follows: 22,6% - 32,7% during 2020; 53,9% - 58,1% during 2021; 88,9% - 93,3% during the first half of 2022. **Conclusions.** The reactivity and presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies progressively increase during the COVID-19 pandemic from 11,2% to 98,4% in the samples evaluated, possibly with the impact of the pandemic waves and the active vaccination campaign against COVID-19.

Keywords: Blood Donation; COVID-19; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en América Latina y en Perú, con altas tasas de contagio y mortalidad ⁽¹⁾. Desde el primer caso reportado en Brasil en febrero de 2020 y el primer fallecimiento en Argentina, la infección se propagó rápidamente en Latinoamérica. En Perú, el primer caso fue reportado el 6 de marzo de 2020, y desde entonces, el aumento de casos fue progresivo en las olas pandémicas ⁽²⁾.

La infección viral fue en sus inicios altamente transmisible y patogénica, e infectó a más de 607 millones de personas en todo el mundo, con más de 4,1 millones de casos en Perú ⁽³⁾. Los cuadros clínicos de la enfermedad fueron desde asintomáticos leves hasta graves. Los cuadros asintomáticos son los más inadvertidos, pero también pueden transmitir activamente la enfermedad, lo que puede subestimar el impacto real de los casos positivos. Los fallecidos con diagnóstico de COVID-19 en el mundo superan los 6,5 millones, y en Perú, más de 216 mil fallecidos fueron reportados, lo que refleja el gran impacto en mortalidad que causó en el país ⁽⁴⁾.

Diversos países del mundo han realizado estudios de seroprevalencia para conocer el impacto de la pandemia, y se encontró que, hasta después de la primera ola pandémica, la mayoría de la población humana del mundo todavía era altamente susceptible a la infección por SARS-CoV-2. La inmunidad humoral —determinada por la presencia de anticuerpos IgM/IgG— es un elemento importante en la evaluación de la inmunidad, y diferentes estudios de inmunidad en COVID-19 han mostrado una evolución de la inmunidad poblacional ⁽⁵⁾.

En este contexto, investigadores de la Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre (DIGDOT), así como del Instituto Nacional de Salud (INS), realizaron esta investigación que estudió el comportamiento de la inmunidad humoral contra el SARS-CoV2 en las muestras de los donantes de sangre de los bancos de sangre de 6 establecimientos de salud de hospitales públicos del departamento de Lima.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Realizamos un estudio observacional transversal. Se analizó bases de datos que describían la presencia de anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2 determinados mediante inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral (prueba rápida) en muestras de sangre de donantes sanos y asintomáticos a COVID-19 obtenidas en 6 bancos de sangre de Lima. El estudio fue realizado en coordinación con la Dirección de Banco de Sangre y Hemoterapia (DIBAN) de la Dirección General de Donaciones, Trasplantes y Banco de Sangre (DIGDOT).

Evaluación serológica

La prueba rápida utilizada corresponde a la marca Cellex q Rapid Test del fabricante Cellex Biotech. La prueba denominada cassette Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM permite la detección cualitativa de anticuerpos IgM/IgG contra el SARS-CoV-2 en muestras de suero. Esta prueba rápida contiene antígenos recombinantes de SARS-CoV-2 conjugados con oro coloidal (conjugados SARS-CoV-2) y conjugados IgG-oro de conejo, además, tiene una tira de membrana de nitrocelulosa que contiene una línea IgG (línea G) recubierta con anticuerpos anti-IgG humana, una línea IgM (línea M) recubierta con un anticuerpo anti-IgM humano, y la banda C (Control) está cubierta previamente con IgG de cabra anti-conejo ⁽⁶⁾. Según su fabricante esta prueba rápida tiene una sensibilidad de 93,75% (IC95%: 88,06% a 97,26%) y una especificidad de 96,40% (IC95%: 92,26% a 97,78%) para IgG, IgM o ambas ⁽⁷⁾.

Además, el INS realizó un reporte técnico de verificación de estas pruebas rápidas, encontrando sensibilidad diagnóstica de 93,33% para IgM, y de 100% para IgG; especificidad diagnóstica de 98% para IgM y de 98% para IgG; y especificidad analítica de 96,67% para IgM y de 100% para IgG. Para obtener la sensibilidad y especificidad diagnóstica, se evaluaron 30 muestras de suero y plasma de personas clínicamente diagnosticadas con 7 días de haber iniciado la sintomatología a COVID-19 y con resultado positivo a RT-PCR en tiempo real para SARS-CoV-2 y 50 muestras de suero

y plasma de personas sin sintomatología con resultado negativo a RT-PCR en tiempo real para SARS-CoV-2. Para la especificidad analítica se evaluaron 25 muestras de suero sanguíneo positivos a 7 etiologías infecciosas (Treponema pallidum, Dengue, Zika, VIH, HTLV, Citomegalovirus, Malaria) y 5 muestras de gestantes reactivas a sífilis.

Población y muestra

Se utilizaron 44 477 kits de pruebas rápidas cassette Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM, de los cuales 591 (1,3%) resultaron ser repeticiones y/o pruebas inválidas, debido al estado de conservación de la muestra. Finalmente, se obtuvo 43 886 resultados válidos de muestras de sangre de donantes entre el 01 de abril del 2020 y el 30 de junio del 2022. Los datos de estas muestras provienen de la seroteca de los bancos de sangre de los establecimientos de salud: Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Hospital General de Huacho, Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, Hospital Emergencia Ate Vitarte y Hospital Nacional Luis N. Saénz (Hospital PNP) pertenecientes al departamento de Lima. Todas las muestras de donantes de sangre fueron evaluadas con la prueba rápida.

Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos donantes de sangre, aparentemente sanos de entre 18 y 70 años, libres de síntomas recientes posiblemente relacionados con COVID-19. Los donantes fueron sometidos a una entrevista clínica, evaluación médica, historia clínica y análisis de laboratorio descritos en la «Guía Técnica para la Selección del Donante de Sangre Humana y Hemocomponentes» aprobada por la Resolución Ministerial N°241-2018/MINSA, y modificada por las Resoluciones Ministeriales N°440-2018/MINSA y N°129-2020-MINSA. Los criterios de exclusión fueron las muestras de sueros con volumen menores a 300 uL, muestras de donantes sanos cuya edad no podía confirmarse por errores de digitación en el sistema y otras muestras que no contaron con la información demográfica del donante de sangre.

Análisis estadístico

Los datos de los donantes de sangre con los resultados de las pruebas inmunocro-

matográficas fueron recogidos en una hoja de cálculo (Excel) y analizados en el programa STATA versión 17[®]. Se realizó la limpieza de los datos, posteriormente se analizaron de forma descriptiva las variables cualitativas con proporciones y porcentajes. Como pruebas estadísticas se usó la chi cuadrado de tendencia con un nivel de significancia de 0,05. Los gráficos y tendencias de seroprevalencia se evaluaron utilizando el software de análisis estadístico R 3.5.2 (<https://www.r-project.org/>).

Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Constancia de Aprobación N° CIEI-2023-11). Se trabajó con datos secundarios anonimizados. Los donantes de sangre llenaron un consentimiento informado antes de la toma de muestra en donde aceptaban donar su muestra de sangre para fines médicos terapéuticos y de investigación.

RESULTADOS

Entre las 43 886 muestras de donantes de sangre el 71,8% fueron de varones. El 39,4% de donantes tuvo 18 a 30

años, luego de 31 a 40 años con 32,1%, de 41 a 50 años con 20,5%, de 51 a 60 años con 7,8% y más de 60 años con 0,2% (Tabla 1).

La presencia de anticuerpos IgM de SARS-CoV-2 disminuyó con el tiempo: 2,9% en el año 2020, 0,9% en el año 2021 y 0,1% en el año 2022. Por otro lado, la presencia de anticuerpos IgG de SARS-CoV-2 aumentó de 22,6% en el año 2020, 53,9% en el año 2021 y 88,9% en el año 2022 (Tabla 1). Se observó una mayor reactividad en la población de 51 a 60 años durante el 2021 con 69,4% y en mayores de 60 años CON 67,3%. En cuanto a la reactividad total, se observó un aumento progresivo de la presencia de anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2, con 32,7% en el 2020, 58,1% en el 2021 y 93,3% en el 2022 (Tabla 2).

En la figura 1, se ilustra la evolución de la presencia de anticuerpos contra IgM e IgG de SARS-CoV-2, destacando un incremento progresivo en los niveles de anticuerpos IgG, a diferencia de los anticuerpos IgM, que se presentan en menor cantidad y muestran una tendencia decreciente. La figura 3 muestra a los pacientes que resultaron reactivos únicamente a IgM de SARS-CoV-2, con un pico detectable de 2,9% durante el 2020 que

disminuyó progresivamente en los años subsiguientes. Por último, la figura 4 evidencia el crecimiento total de la seroprevalencia, sobre las sucesivas olas pandémicas de COVID-19 y las etapas iniciales de la campaña de vacunación contra la COVID-19. La seroprevalencia indica un aumento, alcanzando un 98,4% de positividad en marzo del 2022.

El conteo y porcentajes según resultado negativo, positivo sólo a IgM, positivo sólo a IgG, y positivo IgM e IgG, en cada DIRIS de Lima o provincia de Lima, se muestra en el Material Suplementario 1. Asimismo, el conteo y porcentajes según resultado negativo, positivo sólo a IgM, positivo sólo a IgG, y positivo IgM e IgG, según cada mes de los años de pandemia, se muestra en el Material Suplementario 2.

DISCUSIÓN

La decisión de seleccionar bancos de sangre para el presente estudio de seroprevalencia de SARS-CoV-2, al igual que en investigaciones internacionales realizadas en México⁽⁸⁾, Egipto⁽⁹⁾ e India⁽¹⁰⁾ ha demostrado ser ventajoso. Los resultados de las pruebas rápidas empleadas en el estudio, no sólo mostró con precisión la respuesta inmunitaria frente al virus en

Tabla 1. Características sociodemográficas y reactividad IgM/IgG de SARS-CoV-2 de los donantes de 6 bancos de sangre del departamento de Lima.

Variables	Total		Año 2020		Año 2021		Año 2022		Valor de p ^a
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Total	43 886	100	6803	15,5	26 108	59,5	10 975	25	
Sexo									
Masculino	31 523	71,8	4937	72,6	18 804	72,1	7782	70,9	0,279
Femenino	12 363	28,2	1866	27,4	7304	27,9	3193	29,0	
Edades (años)									
18-30	17 278	39,4	2634	38,7	10 479	40,1	4165	37,9	0,102
31-40	14 091	32,1	2230	32,8	8368	32,1	3493	31,8	
41-50	8987	20,5	1456	21,4	5224	20	2307	21	
51-60	3410	7,8	468	6,9	1985	7,6	957	8,7	
>60	120	0,2	15	0,2	52	0,2	53	0,5	
Presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2									
Ninguna	16 253	37	4578	67,3	10 942	41,9	733	6,7	0,003
Sólo IgM	463	1,1	196	2,9	252	0,9	15	0,1	
Sólo IgG	25 370	57,8	1540	22,6	14 078	53,9	9752	88,9	
IgM + IgG	1800	4,1	489	7,2	836	3,2	475	4,3	

^a Chi-cuadrado de tendencia.

Tabla 2. Reactividad IgM/IgG de SARS-CoV-2 de los donantes de 6 bancos de sangre del departamento de Lima según grupos etarios

Grupo etario (años)	Resultado	Total		Año 2020		Año 2021		Año 2022		Valor de p ^a
		N	%	n	%	n	%	n	%	
18-30	Positivos	10 343	59,9	842	31,9	5622	51,4	3879	93,1	<0,001
	Negativos	6935	40,1	1792	68,0	4857	46,4	286	6,9	
31-40	Positivos	8830	62,7	755	33,9	4833	57,8	3242	92,8	<0,001
	Negativos	5261	37,3	1475	66,1	3535	42,2	251	7,2	
41-50	Positivos	5942	66,1	477	32,8	3298	63,1	2167	93,9	<0,001
	Negativos	3045	33,9	979	67,2	1926	36,9	140	6,1	
51-60	Positivos	2431	71,3	146	31,2	1378	69,4	907	94,8	<0,001
	Negativos	979	28,7	322	68,8	607	30,6	50	5,2	
> 60	Positivos	87	72,5	5	33,3	35	67,3	47	88,7	0,031
	Negativos	33	27,5	10	66,7	17	32,7	6	11,3	
Reactividad total	Positivos	27 633	62,9	2225	32,7	15 166	58,1	10 242	93,3	<0,001
	Negativos	16 253	37,0	4578	67,3	10 942	41,9	733	6,7	

^a Chi-cuadrado de tendencia.

la población, sino que también permitió un análisis detallado y longitudinal de la evolución de la inmunidad, aprovechando la Red Nacional de Bancos de Sangre. La selección de donantes de sangre, que comúnmente representan a individuos sanos asintomáticos, proporcionó una oportunidad para rastrear tanto la exposición no detectada como la acumulación de inmunidad a lo largo del tiempo, inclu-

yendo casos asintomáticos. Esta estrategia, que garantiza la calidad de los datos a través de protocolos estrictos, ha facilitado comparaciones internacionales significativas destacando la importancia de adaptar las estrategias de salud pública a contextos específicos.

Nuestros resultados reflejan un aumento de la seroprevalencia desde 11,2%

en abril del 2020, a 39,6% en diciembre del 2020, ilustrando el impacto acumulativo de la transmisión del virus, llegando a 98,4% durante marzo del 2022. Este hallazgo evidencia una intensa actividad de infección y respuesta inmunitaria por infecciones y vacunas. Diversos estudios han reportado una amplia gama de seroprevalencias desde el comienzo de la pandemia, desde un 3,38% en 2020 ⁽¹¹⁾ hasta

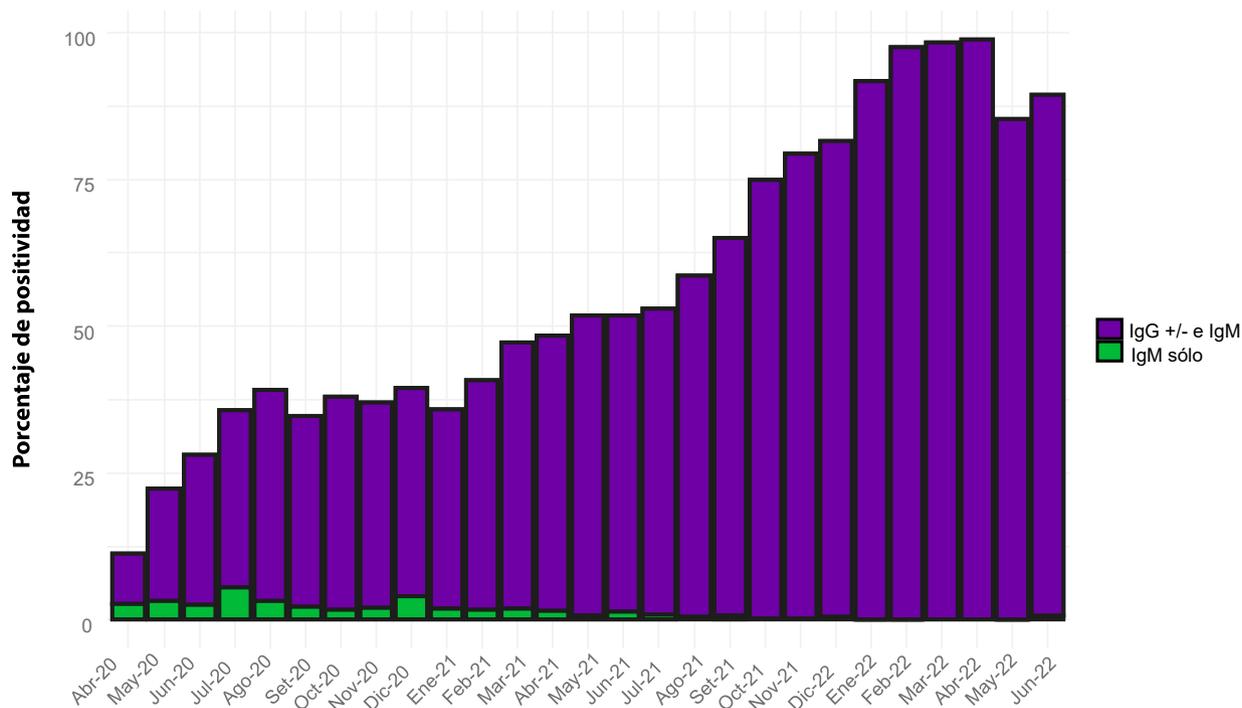


Figura 1. Presencia de anticuerpos contra IgM e IgG de SARS-CoV-2 de los donantes de 6 bancos de sangre del departamento de Lima.

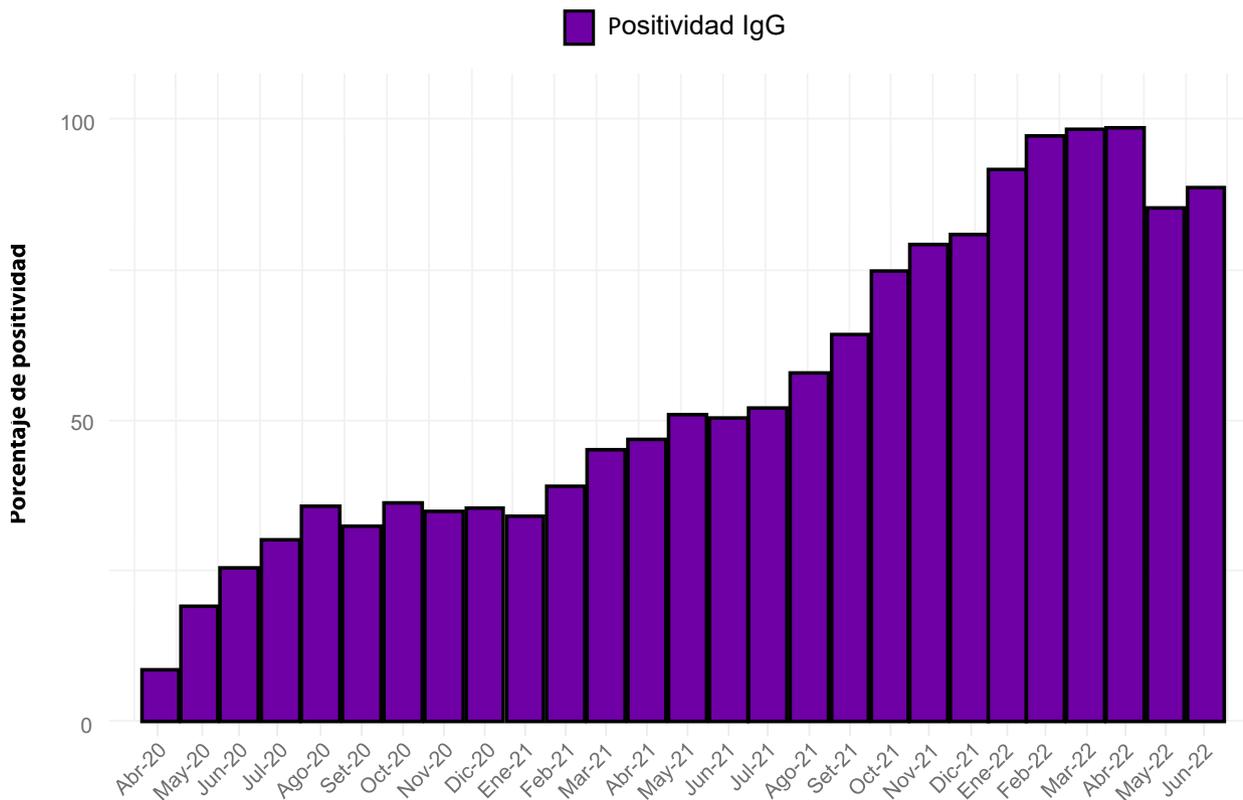


Figura 2. Seroprevalencia IgG de SARS-CoV-2 de los donantes de 6 bancos de sangre de EESS del departamento de Lima.

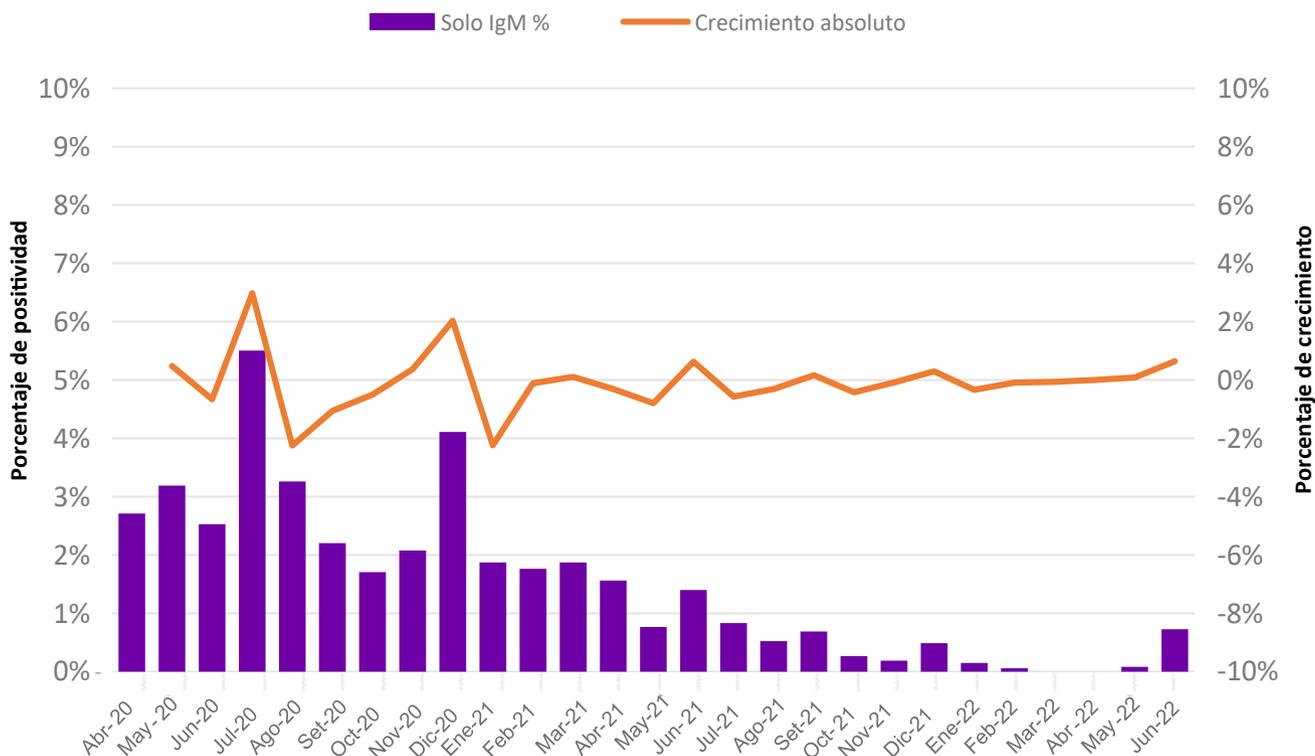


Figura 3. Presencia de anticuerpo IgM SARS-CoV-2 de los donantes de 6 bancos de sangre del departamento de Lima.

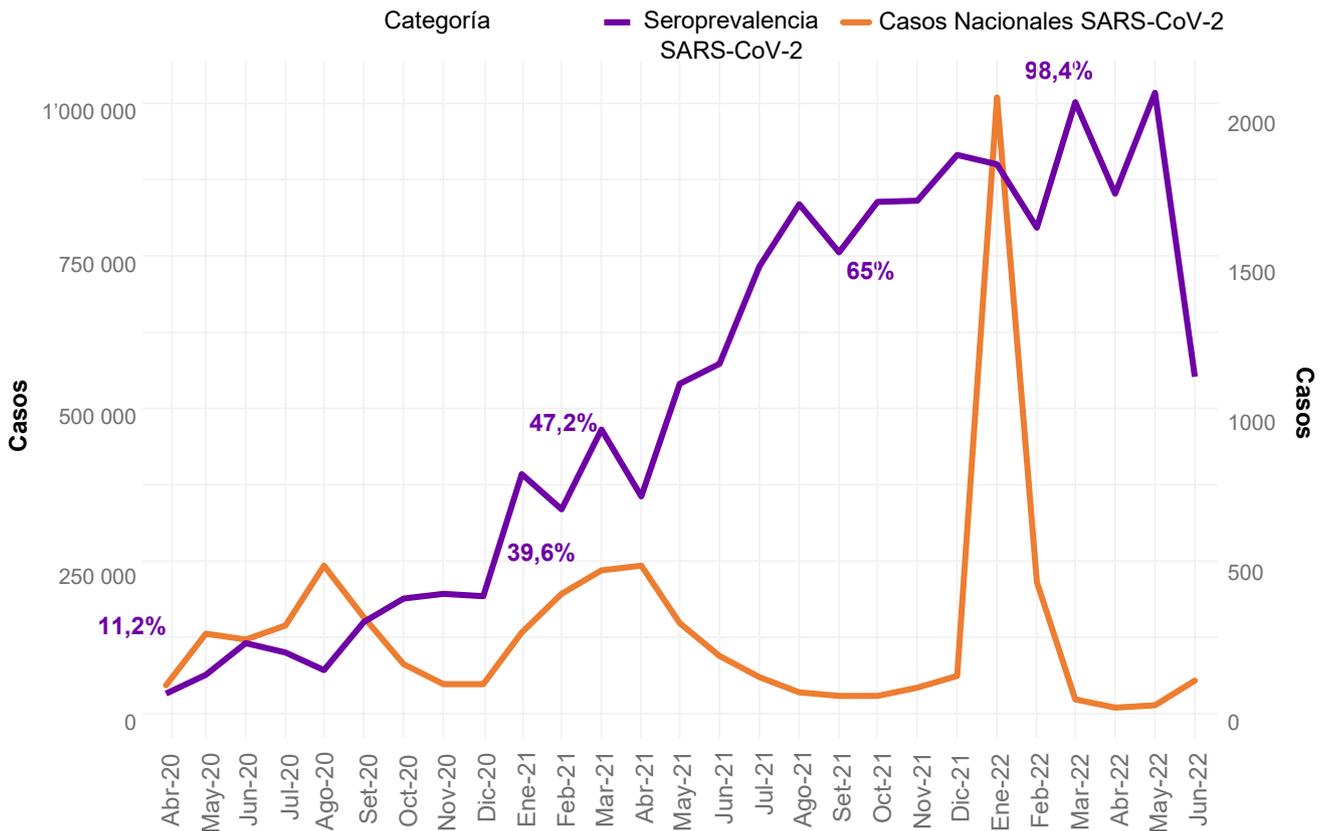


Figura 4. Seroprevalencia de SARS-CoV-2 de los donantes de 6 bancos de sangre del departamento de Lima y casos de COVID-19 en el Perú.

un 80% a 90% en 2022 ⁽¹²⁾. En particular, la evolución de la seroprevalencia muestra un aumento significativo de los anticuerpos IgG a lo largo del tiempo. Este contraste enfatiza la necesidad de personalizar las estrategias de salud pública según las condiciones locales y resalta la importancia de realizar estudios longitudinales que permitan monitorear la seroprevalencia en esta y otras enfermedades.

La evaluación de diferentes pruebas serológicas para detectar la infección por SARS-CoV-2 ⁽¹³⁾ proporciona un marco importante para interpretar nuestros resultados. El análisis de la eficacia de varias pruebas serológicas subraya la necesidad de seleccionar metodologías adecuadas que aseguren la fiabilidad y precisión de los datos sobre la seroprevalencia. Este aspecto es fundamental para la validez de nuestro estudio, donde la elección de la metodología de detección puede influir significativamente en la interpretación de la seroprevalencia en la población estu-

dia, en este caso en particular se optó por una metodología aprobado por el INS.

En Perú, estudios de seroprevalencia, mostraron una variabilidad significativa en diferentes contextos; a gran altitud en Cusco de 25,9% a 38,8% desde septiembre del 2020 al 2021 ^(14,15); en la selva en la ciudad de Iquitos la seroprevalencia fue de 70% para julio del año 2020 ⁽¹⁶⁾, mientras que en la costa, en Lambayeque la proporción fue 29,5% para junio del 2020 ⁽¹⁷⁾; en Tumbes, 24,8% en marzo de 2021 ⁽¹⁸⁾; y en Lima, 20,8% en julio del año 2020, siendo más alta en áreas con mayor hacinamiento y bajo estatus socioeconómico ⁽¹⁹⁾. Diversos estudios en el Perú han identificado factores ambientales, geográficos, económicos y sociales que influyen heterogéneamente en la transmisión del virus reflejado en la seroprevalencia. Mostramos la seroprevalencia de 25,5% a 30% entre los meses de junio y julio del 2020, similar a la prevalencia de 20,8% reportado por Reyes-Vega *et al* ⁽¹⁹⁾.

Las nuevas variantes impactaron la dinámica de transmisión en Perú ⁽²⁰⁾, la cual fue diferente al inicio y finales de pandemia COVID-19 ⁽²¹⁾, al igual que la respuesta inmunitaria. La emergencia de las variables resalta la importancia de adaptar continuamente las estrategias de salud pública a la evolución del virus SARS-CoV-2. En ese sentido, nuestros resultados revelaron un aumento gradual de los anticuerpos IgG y una reducción de los IgM, con pequeñas detecciones de IgM hasta el final del estudio explicadas por las constantes infecciones producto de nuevas variantes.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron que utilizamos solo las muestras disponibles de los bancos de sangre seleccionados, se excluyeron aquellas que no pudieron ser identificadas o no tenían muestra suficiente para análisis. Usamos bases de datos de pruebas inmunocromatográficas rápidas para la detección

de anticuerpos contra IgM e IgG de SARS-CoV-2. Utilizar anticuerpos neutralizantes o test cuantitativos hubiera mejorado nuestro análisis, pero a pesar de ello los resultados grafican bien la evolución de la seroprevalencia durante la pandemia COVID-19. Otras limitaciones fueron que no se tenían los datos de donantes infectados por COVID-19, así como de donantes vacunados por COVID-19 que participaron en este estudio, tampoco se tenía la información de la proporción de los donantes vacunados por COVID-19 que fueron infectados por COVID-19.

En conclusión, la reactividad y presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 aumentaron progresivamente durante la pandemia COVID-19 hasta el 98,4%, este incremento es explicado posiblemente con el impacto de las olas pandémicas y la campaña de vacunación contra la COVID-19 en el Perú. La selección de bancos de sangre para estudios de seroprevalencia de SARS-CoV-2 ha permitido una evaluación adecuada de la respuesta inmunitaria y una monitorización longitudinal, destacando la importancia de adaptar las estrategias de salud pública ante la evolución del virus SARS-CoV-2.

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Víctor Suarez, Martín Yagui y Fernando Donaires del INS por coordinación para este estudio. Carmela Aguilera Rodríguez, Wendy Prado Romani, Carla Rodríguez Serna, Leslye Tello Jaramillo, Gladys Tito Chapi, Margaret Saavedra Rojas, Evelyn Cruz Huayanay, por la recolección de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35:101613. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101613.
- COVID-19 Map. Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins University & Medicine. [citado 25 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- CDC/MINSA [Internet]. Situación de COVID-19 en el Perú. [citado 19 de febrero 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/salas-situacionales/enfermedades-transmisibles/covid-19/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>.
- Bobrovitz N, Arora RK, Cao C, Boucher E, Liu M, Donnici C, et al. Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2021; 16(6):e0252617. DOI: 10.1371/journal.pone.0252617.
- Catalog Number 5513C. In Vitro Diagnostic [Internet]. Cellex CE. Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM Cassette Rapid Test [citado 12 de marzo 2024]. Disponible en: https://www.bionova.es/documents/covid-19/cx001-25_manual.pdf.
- Lateral flow chromatographic immunoassay [Internet]. Cellex Qsars-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test [citado 12 de marzo 2024]. Disponible en: <https://ecmmedical.com/wp-content/uploads/2020/04/Brochure-of-qSARS-COV-IgGigM.pdf>.
- Monteón V, Pérez FL, Hernández VP, Pacheco AO, Guzman PF, Torres GIG, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in blood donors during the third wave of infection in Campeche Mexico. *Transfus Apher Sci.* 2022; 61(3):103-374. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103374.
- Eldesoukey N, Gaafar T, Enein AA, Eyada I, Khirat S, ElShahawy A, et al. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence rates among Egyptian blood donors around the third wave: Cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e634. DOI: 10.1002/hsr2.634.
- Kumari S, Saroj U, Verma A, Kumar A. Estimation of anti-SARS-CoV-2 IgG titre among blood donors in Ranchi. *J Fam Med Prim Care.* 2022;11(10):6385-9. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_727_22.
- Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(3):331-40. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.020.
- Bergeri I, Whelan MG, Ware H, Subissi L, Nardone A, Lewis HC, et al. Global SARS-CoV-2 seroprevalence from January 2020 to April 2022: A systematic review and meta-analysis of standardized population-based studies. *PLOS Med.* 2022; 19(11):e1004107. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004107.
- Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2020;10(5):319. DOI: 10.3390/diagnostics10050319.
- Huamani C, Velásquez L, Montes S, Mayanga-Herrera A, Bernabé-Ortiz A. SARS-CoV-2 seroprevalence in a high-altitude setting in Peru: adult population-based cross-sectional study. *PeerJ.* 2021; 9:e12149. DOI: 10.7717/peerj.12149.
- Huamani C, Concha-Velasco F, Velásquez L, Antich MK, Cassa J, Palacios K, et al. Differences in SARS-CoV-2 seroprevalence in the population of Cusco, Peru. *Glob Epidemiol.* 2024; 7:100-131. DOI: 10.7717/peerj.12149.
- Álvarez-Antonio C, Meza-Sánchez G, Calampa C, Casanova W, Carey C, Alava F, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Iquitos, Peru in July and August, 2020: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(7):e925-31. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00173-X.
- Díaz-Vélez C, Failoc-Rojas VE, Valladares-Garrido MJ, Colchado J, Carrera-Acosta L, Becerra M, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence study in Lambayeque, Peru. June–July 2020. *PeerJ.* 2021;9:e11210. DOI: 10.7717/peerj.11210.
- Moyano LM, Toledo AK, Chirinos J, Barreto PMQV, Cavalcanti S, Gamboa R, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence on the north coast of Peru: A cross-sectional study after the first wave. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(6):e0010794. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010794.
- Reyes-Vega MF, Soto-Cabezas MG, Cárdenas F, Martel KS, Valle A, Valverde J, et al. SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: A population-based seroepidemiological survey in Lima, Peru. *EClinicalMedicine.* 2021; 34:100801. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100801.
- Vargas-Herrera N, Araujo-Castillo RV, Mestanza O, Galarza M, Rojas-Serrano N, Solari-Zerpa L. SARS-CoV-2 Lambda and Gamma variants competition in Peru, a country with high seroprevalence. *Lancet Reg Health - Am.* 2022; 6:100112. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100112.
- Toyama M, Vargas L, Ticliahuana S, Quispe AM. Regional clustering and waves patterns due to COVID-19 by the index virus and the lambda/gamma, and delta/omicron SARS-CoV-2 variants in Peru. *Gates Open Res* 2023, 6:24. DOI: 10.12688/gatesopenres.13644.2.

Enfermedades cardiovasculares y mortalidad hospitalaria por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, año 2020

Cardiovascular diseases and in-hospital mortality on COVID-19 in health centers from Region Cajamarca, 2020

Juana Aurelia Ninatanta-Ortiz ^{1,a}, Segunda Aydeé García-Flores ^{1,b}, Insolina Raquel Díaz Rivadeneira ^{1,c}, Elena Vega Torres ^{1,d}, Katia Maribel Pérez Cieza ^{1,e}, Sara Elizabeth Palacios Sánchez ^{1,f}, Yolanda Angulo-Bazán ^{2,3,g}

¹ Escuela Académico Profesional de Enfermería, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca, Perú.

² Grupo de Investigación en Bioética e Integridad Científica, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur (UCSUR). Lima, Perú.

³ Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud (CENSI), Instituto Nacional de Salud (INS). Lima, Perú.

^a Enfermera, doctora en ciencias de enfermería. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2680-1063>

^b Enfermera, maestra en ciencias con mención en salud pública. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1282-3621>

^c Enfermera, maestra en salud colectiva. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6973-6030>

^d Enfermera, doctora en salud pública. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0561-6643>

^e Enfermera, maestra en enfermería con mención en salud familiar y comunitaria. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9113-6699>

^f Enfermera, doctora en salud pública. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1344-8088>

^g Médico cirujano, magister en epidemiología clínica. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7280-170X>

An Fac med. 2024;85(2):131-139./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27751>.

Correspondencia:

Yolanda Angulo Bazán
yangulob@cientifica.edu.pe

Recibido: 31 de marzo 2024

Aprobado: 27 de junio 2024

Publicación en línea: 30 de junio 2024

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses económicos o no económicos respecto a la presente publicación.

Contribuciones de los autores: Todos los autores conceptualizaron, diseñaron la metodología del estudio, redactaron el borrador inicial, y redactaron y revisaron la versión final. JNO, SGF, IDR, EVT, KPC y SPS se encargaron de la recolección de datos y YAB de la curación y análisis de los datos. Todos los autores asumen la responsabilidad por el artículo.

Citar como: Ninatanta-Ortiz J, García-Flores S, Díaz I, Vega E, Pérez K, Palacios S, et al. Enfermedades cardiovasculares y mortalidad hospitalaria por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, año 2020. An Fac med. 2024; 85(2):131-139. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27751>.

Resumen

Introducción. Las enfermedades cardiovasculares son unas de las comorbilidades más reportadas en los casos de COVID-19. **Objetivo.** Evaluar la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares y muerte por COVID-19 en una cohorte de pacientes hospitalizados en el departamento de Cajamarca, durante el año 2020. **Métodos.** Cohorte retrospectiva de 576 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre julio y diciembre del 2020, provenientes de cuatro hospitales de Cajamarca. Se realizó un análisis de sobrevida mediante regresión de Cox para establecer la asociación entre la muerte por COVID-19 y la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo 2, obesidad y multimorbilidad, mediante modelos ajustados por factores sociodemográficos y clínicos buscando identificar posibles variables modificadoras de efecto. **Resultados.** La mortalidad por COVID-19 fue de 45,1%. En el análisis bivariado, el antecedente de HTA fue la única enfermedad cardiovascular que estuvo relacionada a una mayor probabilidad de muerte por COVID-19 (HR: 1,43; IC95%: 1,12-1,85). Se desarrollaron dos evaluaciones por subgrupo: a) por grupo etario y b) por saturación de oxígeno al ingreso (SatO2). Se encontró asociación entre muerte por COVID-19 y DM2 en menores de 60 años (HR: 4,56; IC95%: 2,32-8,95); así como con HTA en pacientes con SatO2 menor a 80% al ingreso (HR: 1,67; IC95%: 1,04-2,69). **Conclusión.** Se encontró asociación entre la muerte por COVID-19 y enfermedades cardiovasculares como HTA o diabetes tipo 2, en subgrupos específicos (pacientes con SatO2 menor a 80% al ingreso o edad menor a 60 años, respectivamente) de pacientes hospitalizados en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca.

Palabras claves: COVID-19; Mortalidad; Estudios Epidemiológicos; Determinantes Sociales de la Salud; Análisis de Supervivencia; Diabetes Tipo 2; Hipertensión Arterial; Obesidad (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are one of the most frequently reported comorbidities in COVID-19 cases. **Objective.** To evaluate the relationship between the presence of cardiovascular risk diseases and death from COVID-19 in a cohort of hospitalized patients in the Cajamarca Region, during the year 2020. **Methods.** Retrospective cohort of 576 patients hospitalized for COVID-19 between July and December 2020, from four hospitals in the Cajamarca Region. A survival analysis was carried out using Cox regression to establish the relationship between death from COVID-19 and the presence of arterial hypertension (HTA), type 2 diabetes, obesity, and multimorbidity, using models adjusted for sociodemographic and clinical factors seeking to identify possible effect modifying variables. **Results.** The mortality from COVID-19 was 45.1%. In the bivariate analysis, the history of HTA was the only cardiovascular disease that was related to a higher probability of death from COVID-19 (HR: 1.43; 95% CI: 1.12-1.85). Two subgroup evaluations were developed: a) by age group and b) by oxygen saturation on admission (SatO2). An association was found between death from COVID-19 and DM2 in those under 60 years of age (HR: 4.56; 95% CI: 2.32-8.95); as well as with HTA in patients with SatO2 less than 80% on admission (HR: 1.67; 95% CI: 1.04-2.69). **Conclusion.** A relationship was found between death from COVID-19 and cardiovascular diseases such as HTA or type 2 diabetes, in specific subgroups (patients with SatO2 less than 80% on admission or age less than 60 years respectively) of patients who were hospitalized in health establishments of the Cajamarca Region.

Keywords: COVID-19/mortality; Epidemiological Studies; Social Determinants of Health; Survival Analysis; Type 2 Diabetes; Arterial Hypertension; Obesity (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es una patología respiratoria de transmisión por vía aérea (droplets o aerosoles), con un cuadro clínico cambiante y complejo que lleva a la muerte entre el 11 y 14% de los casos ⁽¹⁾. Desde el 2020, cuando se presentaron los primeros pacientes hospitalizados y fallecidos por COVID-19, se sospechó de la influencia de algunas comorbilidades en la aparición de desenlaces negativos en estos casos ⁽²⁾.

Algunas de las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron enfermedades de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo 2 (DM2) u obesidad; sin embargo, actualmente solo la DM2 cuenta con evidencia científica que apoya su rol como un factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 ⁽³⁾. En el caso de la obesidad, las revisiones sistemáticas recientes aún son contradictorias, aunque en la práctica se recomienda un monitoreo estricto de estos pacientes, debido a los hallazgos en otros desenlaces negativos como la severidad de la enfermedad o el ingreso a UCI ^(4,5).

Respecto a la HTA la situación es similar, si bien es una de las comorbilidades más encontradas en las cohortes de estudio, se han evidenciado asociaciones en revisiones sistemáticas ^(6,7), aun no hay evidencia concluyente para determinar que la HTA es un factor de riesgo independiente para gravedad o muerte por COVID-19.

Adicionalmente, se conoce que las enfermedades cardiovasculares tienen una etiología compleja y multifactorial, por lo que se considera que los modelos causales que las involucren incluyan aspectos sociales y culturales ⁽⁸⁾. Así mismo, y de forma independiente, también se ha reconocido la importancia del análisis de los determinantes sociales en los modelos epidemiológicos causales de la COVID-19,

debido a que estos factores pueden determinar el acceso a la salud, y con ello, desencadenar desenlaces negativos ⁽⁹⁾. Algunos de los determinantes en común entre enfermedades de riesgo cardiovascular y COVID-19 son la edad, el sexo, el área de procedencia, la condición de empleo y el acceso a servicios de salud; sin embargo, son pocos los modelos de riesgo de muerte que incluyen a estos factores ⁽¹⁰⁾.

Perú es uno de los países con mayor tasa de mortalidad por COVID-19, tanto en Latinoamérica como a nivel mundial. A mediados de marzo del 2023, 219 637 personas fallecieron por COVID-19 en Perú ⁽¹¹⁾; con una mortalidad estimada de 9,2% durante la primera ola, causada por el linaje original, y 8,8% en la segunda ola, causada por las variantes delta y lambda ⁽¹²⁾. La evidencia sobre la asociación entre enfermedades cardiovasculares y la probabilidad de morir por COVID-19 aún es contradictoria y probablemente deba ser estudiada desde múltiples enfoques. Estudios que han abordado esta problemática no han evidenciado asociación entre estas variables en pacientes peruanos ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, una revisión sistemática afirma que existe cierta evidencia preliminar sobre esta asociación, no obstante, advierte sobre las limitaciones metodológicas, entre ellas, la mayoría de los estudios han sido realizados bajo un enfoque exploratorio y sin considerar variables modificadoras de efecto o el control de posibles confusores ⁽¹⁶⁾.

Frente a lo descrito, la revisión de datos hospitalarios de la primera ola bajo un diseño de cohorte retrospectiva, incluyendo elementos de temporalidad ⁽¹⁷⁾ y estrategias metodológicas como la evaluación de modificadores de efecto podría brindar evidencia preliminar pero valiosa que puede orientar la investigación científica en un contexto de prevención de futuros brotes de COVID-19. El objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares (HTA, DM2 y obesidad) y muerte

por COVID-19 en una cohorte de pacientes hospitalizados en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, durante el año 2020.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Realizamos un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva de pacientes hospitalizados por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca.

Población y muestra

Incluimos historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 entre el 1 de julio y el 31 de diciembre del año 2020 (primera ola), en cinco establecimientos de salud del departamento de Cajamarca: Hospital Regional Docente Cajamarca, Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, Hospital José Soto Cadenillas de Chota, Hospital General de Jaén y Hospital Santa María de Cutervo. Se estima que hasta esta fecha el número de hospitalizados en Cajamarca oscilaba los 2500 pacientes.

La muestra estuvo constituida por todas las historias clínicas de pacientes hospitalizados consecutivamente con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba molecular (RT-PCR de RNA viral) o prueba serológica (prueba inmunocromatográfica de flujo lateral), por un periodo superior a las 24 horas, mayores de 18 años y sin exclusiones por sexo o procedencia. Se excluyeron aquellas historias con información incompleta o, con datos no legibles, que pertenezcan a pacientes referidos o que solicitaron la alta voluntaria o que hayan llegado en condición de fallecidos a los hospitales de la región (Figura 1). Así, se obtuvieron 576 historias clínicas que cumplían los criterios de selección mencionados.

Debido a que se realizó una recolección de datos de tipo censal, se estimó la potencia estadística considerando que

se buscaba establecer si existen diferencias en la mortalidad por COVID-19 entre pacientes con o sin alguna de tres enfermedades cardiovasculares (HTA, DM2 u obesidad) y para el desenlace de multimorbilidad ⁽¹⁸⁾. Este cálculo se realizó con el paquete powerSurvEpi en el software estadístico R version 4.0.5 [®], considerando un nivel de significancia de 0,05, datos de *Hazard Ratios* (HR), probabilidades de mortalidad y de frecuencia de enfermedades cardiovasculares de tres estudios que evalúan estos desenlaces ^(14,19,20). Para el tamaño muestral obtenido (n = 576) se obtuvo una potencia estadística de 99,5% para obesidad; 86,0% para HTA, 99,3% para DM2 y 83,4% para multimorbilidad.

Variables de estudio

Se recolectó información sobre variables sociodemográficas como la edad, sexo, área de residencia (urbana o rural, acorde al distrito de residencia) y seguro de salud. Así mismo, se recolectó variables clínicas como el tiempo de síntomas, la saturación de oxígeno al ingreso, ingreso a UCI o solicitud de ingreso a UCI no atendida; también se describieron los signos y síntomas más frecuentemente referidos en la historia clínica (disnea, fiebre, malestar general, congestión nasal, saturación de oxígeno al ingreso).

Las variables independientes fueron el antecedente de HTA, DM2 u obesidad registrado en la historia clínica de ingreso. Adicionalmente, se incluyó dentro del diagnóstico de obesidad a las personas cuyo índice de masa corporal (IMC), calculado con los datos del peso y talla obtenidos de la historia clínica, fuera mayor o igual a 30 Kg/m². Finalmente, se consideró la variable multimorbilidad como la presencia de dos o más enfermedades cardiovasculares.

Como desenlace de interés se tuvo a la función de supervivencia obtenida con los datos del tiempo de hospitalización y el desenlace de esta (vivo/muerto), considerándose a la muerte del paciente como el evento de interés.

Recogida de datos

Se realizó una revisión de historias clínicas que cumplieran los criterios de selección. La información fue recogida con la ayuda de dispositivos móviles y una ficha de recolección de datos contenida en una plataforma digital (Google Forms [®]) y se exportó en formato .csv. Se contó con la autorización administrativa para la revisión de historias de todos los hospitales involucrados y se capacitó a los investigadores en el uso de medios digitales para la recolección de datos.

Análisis estadístico

Con el archivo .csv descargado desde la plataforma de recogida de datos, se procedió a realizar la codificación de los mismos, así como una segunda revisión de los casos incluidos para explorar la posibilidad de exclusiones.

Para las variables cualitativas se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, en el caso de variables cualitativas; y en el caso de variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión como medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles (RIC).

Posteriormente, se evaluaron las funciones de supervivencia iniciales mediante curvas de Kaplan-Meier y se analizó las posibles diferencias entre las funciones de supervivencia según posibles factores asociados mediante el uso de la prueba de log rank.

Posterior a ello, se realizaron regresiones de Cox para evaluar la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares (HTA, DM2, obesidad y multimorbilidad) y la mortalidad de pacientes con COVID-19, obteniéndose *hazard ratios* (HR) crudos y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza (IC95%). Inicialmente, se usaron modelos bivariados y luego se desarrollaron modelos multivariados incluyendo variables sociodemográficas (edad, género, tener o no seguro de salud y área de residencia) y clínicas como la SatO₂ al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea o malestar general), ingreso a UCI o solicitud negada de ingreso a UCI. El tener seguro de salud fue asumida como un proxy de medición del acceso a servicios de salud. Estudios previos sugieren que en el ámbito de la pandemia por COVID-19, especialmente durante la primera ola, las desigualdades en el acceso a la salud, incluso medidos a través del aseguramiento de salud pueden estar relacionados con una mayor o menor tasa de mortalidad hospitalaria ^(21,22).

Para la elaboración de los modelos seguimos los siguientes pasos: a) inclu-

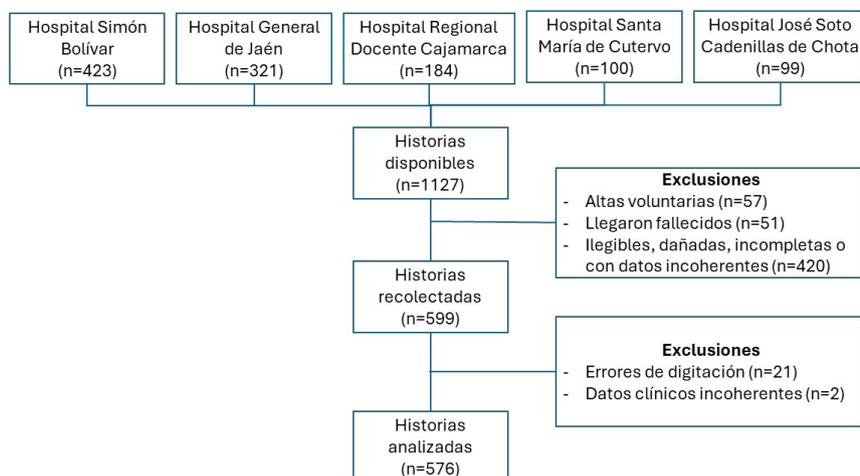


Figura 1. Flujograma de inclusión de historias clínicas.

sión de variables solo con registros completos; b) establecimiento de puntos de corte en las variables edad (< 60 años/ ≥ 60 años) y saturación de oxígeno al ingreso ($\geq 90\%$, 85-89%, 81-84%, $\leq 80\%$), de acuerdo a estudios previos⁽¹³⁻¹⁵⁾; y dicotomización de variables como seguro de salud (Sí/No) para disminuir el número de categorías; c) ejecución de modelo multivariable completo y evaluación del cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante la evaluación de residuos de Schoenfeld; d) evaluación de posibles variables modificadoras de efecto (ME) para proponer modelos multivariables alternos válidos mediante estratificación. Para considerar a una variable como ME, se constató la modificación estadísticamente significativa del HR obtenido en las exposiciones de interés al realizar una regresión de Cox por subgrupos. Esta evaluación se realizó en las variables que obtenían una asociación estadísticamente significativa en el modelo multivariable inicial, siempre y cuando tuvieran una cantidad de muestra suficiente en cada subgrupo para asegurar potencias estadísticas mínimas de un 60%, ya que se consideró a estos modelos como preliminares⁽²³⁾.

Todos los análisis se realizaron mediante el uso del software estadístico R versión 4.0.5[®] y R Studio versión 2021.09.0[®]. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Regional de Cajamarca (Carta N° R028-2020-GRC/DRS/HRCAJ-UAD). Adicionalmente, el protocolo tiene el registro EI00003026, acorde al Registro Nacional de Investigaciones en Salud (PRISA) de Perú. La información recolectada y la base de datos no incluyeron datos personales o que permitan la identificación de los pacientes hospitalizados.

RESULTADOS

Descripción de las variables

Se incluyeron 576 historias clínicas. La mediana de edad de los pacientes fue 62 (RIC: 48-74) años, y un 68,2% fueron varones. El 98,4% de personas eran residentes del departamento de Cajamarca, siendo los distritos más frecuentes: Jaén (34,4%), Cajamarca (32,6%), Cutervo (9,5%), San Ignacio (8,1%) y Chota (7,8%) (Tabla 1).

La mediana de tiempo de síntomas fue de 7 (RIC: 4-10) días, los síntomas más frecuentes fueron disnea (71,9%), tos (61,5%), fiebre (43,2%) y malestar general (29,0%). Por otro lado, la distribución de las enfermedades cardiovasculares fue hipertensión arterial (28,3%), diabetes tipo 2 (20,7%) y obesidad (16,7%). Solo se observó multimorbilidad en diez pacientes.

Se hospitalizaron 438 pacientes el mismo día que ingresaron al nosocomio, 83 (14,4%) fueron hospitalizados un día después; mientras que 14 (2,4%) y 13 (2,2%) pacientes fueron hospitalizados, dos y tres días después del ingreso, respectivamente. 48 pacientes (8,3%) ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en 25 casos (4,3%) se encontraron solicitudes de ingreso a UCI que no pudieron ser atendidas por falta de camas (Tabla 1).

Análisis de sobrevida

Durante el tiempo de seguimiento, la tasa de mortalidad por COVID-19 fue de 45,1%, lo que representó 260 muertes, el tiempo medio de sobrevida fue de 11 días (IC95% 9-14). Se evidenció diferencia significativa entre las funciones de sobrevida de grupos etarios: edad ≥ 60 años y < 60 años ($p < 0,001$), categorías de saturación de oxígeno (SatO2) al ingreso ($p < 0,001$), sexo ($p = 0,04$), y solicitud de ingreso a UCI no atendida ($p < 0,001$). La única enfermedad cardiovascular que mostró funciones de supervivencia diferentes fue la HTA ($p = 0,005$) (Figura 2).

En el análisis bivariado mediante regresión de Cox, el antecedente de HTA fue la única enfermedad cardiovascular que estuvo relacionada a una mayor probabilidad de muerte por COVID-19 (HR: 1,43; IC95%: 1,12 a 1,85). Sin embargo, en el modelo multivariable ajustado por variables sociodemográficas y clínicas, no se evidenció asociación con muerte por COVID-19. Adicionalmente, en este modelo se encontró que factores como tener una edad ≥ 60 años (HR: 2,60; IC95%: 1,88 a 3,58), una SatO2 $\leq 80\%$ al ingreso (HR: 2,10; IC95%: 1,55 a 2,87) y una solicitud de UCI no atendida durante la hospitalización (HR: 2,49; IC95%: 1,69 a 3,68) se relacionaron de forma independiente con el desenlace de estudio, por lo que fueron evaluados como posibles modificadores de efecto (Tabla 2).

En ese sentido, se desarrollaron dos evaluaciones por subgrupo (Tabla 2): a) por grupo etario (edad ≥ 60 años y edad < 60 años); y b) por SatO2 al ingreso ($> 80\%$ y $\leq 80\%$). No se evaluó la variable de solicitud de UCI no atendida, debido a que el número de muestra por subgrupos no aseguraba una potencia estadística mínima. Se elaboraron cuatro modelos multivariables adicionales donde se corroboró que la variable grupo etario se comportó como un modificador de efecto en el antecedente de DM2, pasando ésta a ser estadísticamente significativa en el subgrupo de personas menores de 60 años (HR: 4,56; IC95%: 2,32 a 8,95) (Material Suplementario). Cabe destacar que en este modelo se incluyó una interacción entre la exposición (DM2) y el tiempo (tiempo de hospitalización) para lograr el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad, por lo que se determina que esta asociación es dependiente del tiempo de hospitalización y el punto de corte que implica el cambio de dirección de la asociación se ha calculado en 22,2 días de hospitalización. Es decir, en esta investigación, los pacientes con DM2 aumentan su probabilidad de muerte por

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con COVID-19 por condición de egreso hospitalario.

Características	Sobreviven	Fallecen	Total
	n (%) (n=316)	n (%) (n=260)	n (%) (n=576)
Edad (años) – Mediana (RIC)	54 (42-66)	69 (60-78)	62 (48-74)
Sexo			
Masculino	201 (63,6)	192 (73,8)	393 (68,2)
Femenino	115 (36,4)	68 (26,2)	183 (31,8)
Área de residencia			
Rural	79 (25,0)	90 (34,6)	169 (29,3)
Urbana	237 (75,0)	170 (65,4)	407 (70,7)
Seguro de salud			
SIS	249 (78,8)	236 (90,8)	485 (84,2)
EsSalud	26 (8,2)	7 (2,7)	33 (5,7)
Privado	3 (0,9)	2 (0,8)	5 (0,9)
PNP	1 (0,3)	1 (0,4)	2 (0,3)
No registra	37 (11,7)	14 (5,4)	51 (8,9)
Signos y síntomas al ingreso			
Disnea	214 (67,7)	200 (76,9)	414 (28,1)
Fiebre	123 (38,9)	126 (48,5)	249 (43,2)
Malestar general	104 (32,4)	63 (24,2)	167 (29,0)
Congestión nasal	12 (3,8)	21 (8,1)	33 (5,7)
Tiempo de síntomas – días Mediana (RIC)	7 (5-10)	7 (4-10)	7 (4-10)
Saturación al ingreso (%)			
≥90	180 (57,0)	80 (30,8)	260 (45,1)
85-89	69 (21,8)	56 (21,5)	125 (21,7)
81-84	27 (8,5)	22 (8,5)	49 (8,5)
≤80	40 (12,7)	102 (39,2)	142 (24,7)
Tiempo de hospitalización (días) – Mediana (RIC)	6 (3-11)	5 (3-9)	6 (3-10)
Ingreso a UCI			
Sí	6 (1,9)	42 (16,2)	48 (8,3)
No	310 (98,1)	218 (83,8)	528 (91,7)
Solicitud de ingreso a UCI no atendida			
Sí	7 (2,2)	18 (6,9)	25 (4,3)
No	309 (97,8)	242 (93,1)	551 (95,7)
Enfermedades cardiovasculares			
Hipertensión arterial	66 (20,9)	97 (37,3)	163 (28,3)
Diabetes tipo 2	57 (18,0)	62 (23,8)	119 (20,7)
Obesidad	56 (17,7)	40 (15,4)	96 (16,7)
Multimorbilidad			
No	312 (98,7)	254 (97,7)	566 (98,3)
Sí	4 (1,3)	6 (2,3)	10 (1,7)

RIC: rango intercuartil

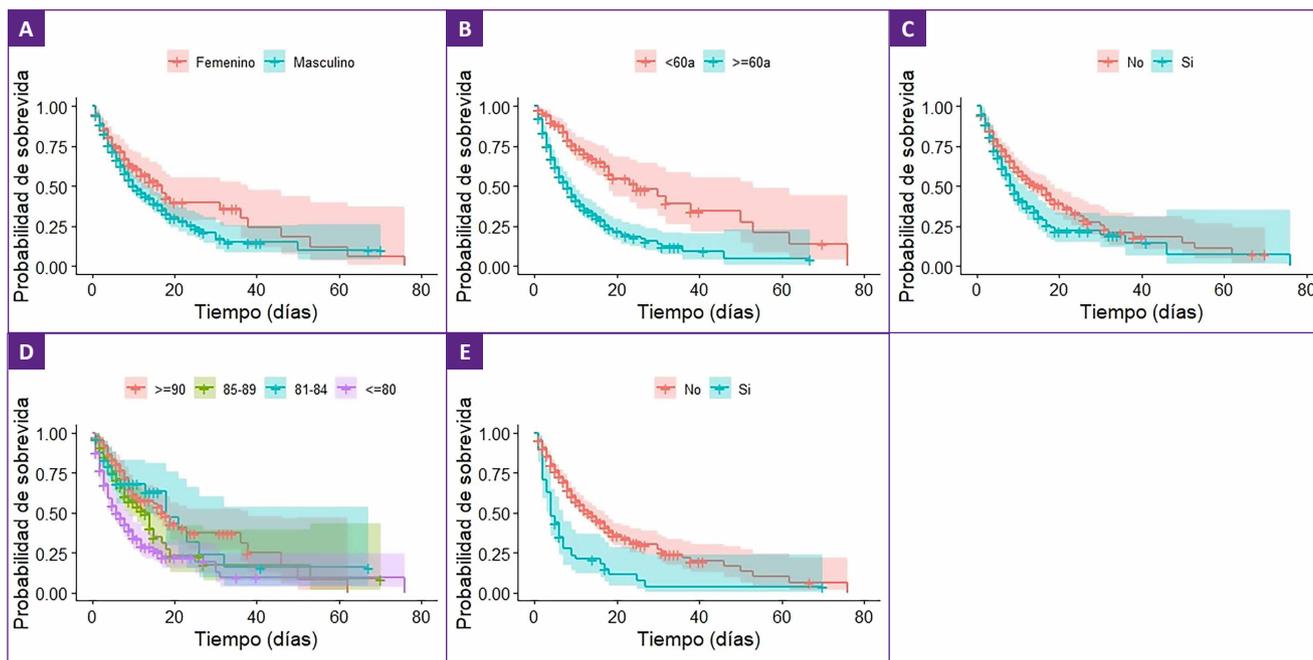


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier en funciones de supervivencia de pacientes hospitalizados por COVID-19 por factores asociados. **A.** Sexo, **B.** Grupo etario, **C.** Diagnóstico de HTA, **D.** Saturación de oxígeno al ingreso y **E.** Solicitud de UCI negada. * Todos los factores mostrados obtuvieron funciones de supervivencia con diferencias significativas entre sus categorías de acuerdo con log-rank test ($p < 0,05$).

COVID-19 cuando superan los 22 días de hospitalización.

De manera similar, se comprobó que el nivel de saturación de oxígeno al ingreso podría comportarse como un modificador de efecto en la asociación entre HTA y muerte por COVID-19, evidenciándose una asociación estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con $\text{SatO}_2 \leq 80\%$ (HR: 1,67; IC95%: 1,04 a 2,69) (Material Suplementario).

DISCUSIÓN

Esta investigación evidenció una tasa de mortalidad hospitalaria por COVID-19 de 45,1%, encontrando asociaciones iniciales entre este evento y la edad, la saturación al ingreso, el sexo, la solicitud de ingreso a UCI no atendida y el antecedente de HTA. Estos resultados son similares a los evidenciados por el estudio publicado por Anyappoma-Ocón *et al.*, (2021) en un solo nosocomio en Cajamarca, en que se encontró una tasa de mortalidad de 39,6%, asociada a la edad mayor a 60 años, la solicitud de ingreso a UCI no atendida y la saturación de oxígeno

no menor a 80%⁽¹⁴⁾. Por otro lado, la tasa de mortalidad obtenida, así como la asociación inicial con el antecedente de HTA es coherente con la síntesis de resultados realizada en una búsqueda sistemática de estudios peruanos⁽¹⁶⁾.

El modelo multivariable ajustado por variables sociodemográficas y clínicas de importancia no evidenció asociación alguna entre las enfermedades cardiovasculares evaluadas y la mortalidad por COVID-19. Si bien esto es coherente con estudios previos locales, especialmente con el antecedente más cercano a esta investigación⁽¹⁴⁾; es importante destacar que en esta oportunidad no se busca tener un enfoque exploratorio, más bien se requiere profundizar en la asociación entre cuatro exposiciones puntuales con un desenlace (muerte por COVID-19), lo que permite delimitar mejor la complejidad del fenómeno epidemiológico estudiado.

Por ejemplo, Bae *et al.*, (2021) al realizar una de las primeras revisiones sistemáticas que estudió la asociación entre enfermedades cardiovasculares y el riesgo de morir por COVID-19, asume a priori un enfoque estratificado por edad desde la construcción metodológica del estudio, sustentado en el conocimiento teórico del incremen-

to de la incidencia de estas enfermedades con la edad⁽²⁴⁾. Posteriormente, Fernández Villalobos *et al.* (2021) en una revisión sistemática evidenció que la edad puede actuar como un modificador de efecto en la asociación entre HTA y el desenlace de mortalidad, debilitando la misma a medida que la edad se incrementa⁽²⁵⁾. No obstante, debido a que la COVID-19 es un campo de estudio en constante evolución y expansión, es importante que los modelos epidemiológicos sean abiertos a evaluar todas las posibles adaptaciones que las variables de estudio pueden tomar en los distintos escenarios y contextos de donde provienen los datos⁽²⁶⁾.

Este estudio solo evidenció dos casos de asociación estadísticamente significativa entre enfermedades cardiovasculares y muerte por COVID-19 en los modelos ajustados. Se encontró asociación entre el antecedente de HTA y el desenlace de estudio entre pacientes con SatO_2 menor a 80% al ingreso, es decir, en pacientes que ingresaban a los servicios de salud en condiciones de gravedad. Estos resultados son similares a los encontrados por dos revisiones sistemáticas previas, aunque éstos no consideraron las condiciones de gravedad al ingreso,

Tabla 2. Regresión de Cox para determinar relación entre enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados en el departamento de Cajamarca.

Características	Bivariado		Modelo 1*		Modelo 2		Modelo 3**		Modelo 4		Modelo 5**	
	HR (IC 95%)	Valor de p										
Hipertensión												
No	Ref.											
Sí	1,43 (1,12-1,85)	0,005	1,20 (0,90-1,59)	0,199	1,08 (0,80-1,46)	0,605	1,62 (0,75-3,46)	0,214	1,67 (1,04-2,69)	0,033	1,05 (0,74-1,49)	0,778
Diabetes tipo 2												
No	Ref.											
Sí	1,04 (0,78-1,39)	0,799	1,15 (0,84-1,57)	0,379	1,06 (0,73-1,55)	0,745	4,56 (2,32-8,95)	<0,001	1,45 (0,86-2,44)	0,165	1,33 (0,89-1,98)	0,166
Obesidad												
No	Ref.											
Sí	0,77 (0,54-1,08)	0,129	0,92 (0,64-1,34)	0,704	0,85 (0,53-1,37)	0,545	1,13 (0,56-2,27)	0,724	1,17 (0,65-2,13)	0,596	0,89 (0,55-1,45)	0,65
Multimorbilidad												
No	Ref.											
Sí	0,76 (0,31-1,87)	0,554	0,76 (0,28-2,12)	0,607	1,77 (0,49-6,42)	0,386	0,61 (0,13-2,91)	0,537	0,13 (0,01-1,17)	0,069	1,20 (0,43-3,32)	0,73

Modelo 1: Ajustado por edad, genero, área de residencia, SatO2 al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el tener una edad mayor a 60 años, antecedente de solicitud a UCI negada y una SatO2 al ingreso menor o igual a 80%.

Modelo 2: Estratificado por edad (Edad ≥ 60 a). Ajustado por género, área de residencia, SatO2 al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el antecedente de solicitud a UCI negada (HRa: 2,44; IC95%: 1,65-3,60) y una SatO2 al ingreso entre 85-89% (HRa: 1,42; IC95%: 1,00-2,00) o menor o igual a 80% (HRa: 2,08; IC95%: 1,53-2,83).

Modelo 3: Estratificado por edad (Edad < 60 a). Ajustado por género, área de residencia, SatO2 al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el área de residencia (HRa: 1,87; IC95%: 1,02-3,44), ingreso a UCI (HRa: 2,44; IC95%: 1,65-3,60), una SatO2 al ingreso entre 85-89% (HRa: 3,02; IC95%: 1,02-9,00) o menor o igual a 80% (HRa: 5,18; IC95%: 2,83-9,51) y fiebre al ingreso (HRa: 0,43; IC95%: 0,24-0,79).

Modelo 4: Estratificado por SatO2 (≤80%). Ajustado por edad, genero, área de residencia, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el antecedente de solicitud a UCI negada (HRa: 2,98; IC95%: 1,67-5,33) y disnea al ingreso (HRa: 0,52; IC95%: 0,32-0,88).

Modelo 5: Estratificado por SatO2 (>80%). Ajustado por edad, genero, área de residencia, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el antecedente de solicitud a UCI negada (HRa: 2,88; IC95%: 1,67-4,96) y edad (HRa: 6,70; IC95%: 4,43-10,13).

* Los valores de HRa están especificados en la sección de resultados.

**Para que los modelos cumplan el supuesto de proporcionalidad se tuvieron que incluir interacciones entre variables de exposición y el tiempo.

como posibles mediadores de efecto en esta asociación^(24,25). Por otro lado, un estudio en Canadá en 167 500 personas con COVID-19 no encontró asociación entre HTA y muerte por COVID-19, sin embargo, al estratificar por grupos etarios, sí evidenció una asociación al cambiar el desenlace de muerte por uno más elaborado y compuesto denominado severidad⁽²⁷⁾. Estudios locales realizados en pacientes graves durante la primera ola también evidencian la asociación entre HTA y mortalidad por COVID-19, aunque no necesariamente hayan usado el análisis de supervivencia como herramienta metodológica para el desarrollo de sus resultados^(28,29).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de DM2 y muerte por COVID-19 entre las personas menores de 60 años; sin embargo, esta asociación se vio influenciada por el tiempo de hospitalización. La revisión de Ge *et al.*, (2022), encontró resul-

tados similares, aunque en este caso los autores encontraron asociaciones en todos los grupos etarios⁽²⁷⁾. Por otro lado, dos estudios locales que tuvieron muestras mayoritariamente conformadas por menores de 60 años lograron obtener resultados estadísticamente significativos en la asociación entre DM2 y el desenlace de muerte por COVID-19^(30,31). Una de las posibles explicaciones para los resultados obtenidos está en la naturaleza crónica de daño microvascular que tiene esta enfermedad, que puede verse favorecida en el contexto de un cuadro inflamatorio grave como el que se da en la COVID-19, por lo que a más días de hospitalización, pasado cierto punto de quiebre, la DM2 puede pasar a ser un factor contribuye en el deterioro clínico del paciente, y por ende, en su pronóstico^(32,33).

Dentro de las limitaciones de esta investigación se debe considerar el sesgo de información inherente a la estrategia de recolección de datos de historias

clínicas o fuentes secundarias. Por otro lado, este estudio no consideró la inclusión de la información de centros de otros sistemas de salud como el Seguro Social de Salud (EsSalud) o de las fuerzas armadas/policiales. No se cuenta con información pública sobre la proporción de casos atendidos en estos establecimientos en la primera ola de COVID-19, por lo que consideramos que los resultados de esta investigación no pueden ser aún extrapolados a todo el departamento de Cajamarca. Por otro lado, no se consideró la inclusión de variables relacionadas a resultados de pruebas de laboratorio debido a que el acceso a los mismos durante el periodo de estudio fue limitado y en algunos casos nulo, debido al colapso del sistema de salud peruano durante los primeros meses de la pandemia por COVID-19.

A pesar de estas limitaciones, se considera que el análisis de datos de la primera ola de COVID-19 es una oportuni-

dad para replantear los conocimientos generados de manera preliminar y bajo el contexto de una necesidad imperiosa de información que no permitió la elaboración de modelos más complejos y realistas de la asociación entre factores sociales, demográficos y de salud y los desenlaces de COVID-19⁽³⁴⁾. Adicionalmente, estos datos tienen la ventaja de permitir el análisis de la historia natural de la enfermedad, sin la inclusión de otras variables como la presencia de variantes de interés o de la implementación de la inmunización poblacional contra la COVID-19.

Finalmente, se concluye que en pacientes hospitalizados en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca durante la primera ola de la pandemia de COVID-19 en el 2020, existió una asociación entre la muerte por COVID-19 e hipertensión arterial en pacientes con SatO₂ menor a 80% al ingreso; y entre muerte por COVID-19 y diabetes tipo 2 en pacientes con menos de 60 años

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Duval EJ, Barton LM, Hajj Hussein I. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020; 8:383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054–62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Lv F, Gao X, Huang AH, Zu J, He X, Sun X, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *EClinicalMedicine*. 2022; 54:101671. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101671.
- Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49(12):996–1008. DOI:10.47102/annals-acadmedsg.2020299
- Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2022;5(1). DOI:10.1136/bmjnp-2021-000375
- Khairy Y, Naghibi D, Moosavi A, Sardareh M, Azami-Aghdash S. Prevalence of hypertension and associated risks in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of meta-analyses with 1468 studies and 1,281,510 patients. *Syst Rev*. 2022;11(1):242. DOI:10.1186/s13643-022-02111-2
- Ribeiro AC, Uehara SC da SA. Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of covid-19: scoping review. *Rev Saúde Pública*. 2022;56:20. DOI:10.11606/s1518-8787.2022056004311
- Son H, Zhang D, Shen Y, Jaysing A, Zhang J, Chen Z, et al. Social Determinants of Cardiovascular Health: A Longitudinal Analysis of Cardiovascular Disease Mortality in US Counties From 2009 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(2):e026940. DOI:10.1161/JAHA.122.026940
- Galanis G, Hanieh A. Incorporating Social Determinants of Health into Modelling of COVID-19 and other Infectious Diseases: A Baseline Socio-economic Compartmental Model. *Soc Sci Med*. 2021;274:113794. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.113794
- John-Baptiste A, Moulin MS, Ali S. Are COVID-19 models blind to the social determinants of health? A systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(7):e048995. DOI:10.1136/bmjopen-2021-048995
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional COVID-19 [Internet]. Tableau Software. 2021 [citado el 28 de junio de 2021]. Disponible en: https://public.tableau.com/views/SALASITUACIONALCOVID19/MODELOFINAL?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=3&:tabs=no&:tooltips=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:language=es&:publish=yes&:loadOrderID=0
- Araujo-Castillo R. Dos años de pandemia, una batalla que aún no termina. *Acta Médica Peru*. 2022;39(1):3–6. DOI: 10.35663/amp.2022.39.1.2374
- Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(2). DOI:10.17843/rpmesp.2021.382.7158
- Anyaypoma-Ocón W, Vásquez SÑ, Bustamante-Chávez HC, Cruz ES-D la, Zavaleta-Gavidia V, Angulo-Bazán Y. Factores asociados a letalidad por COVID-19 en un hospital de la región Cajamarca en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(4):501–11. DOI:10.17843/rpmesp.2021.384.8890
- Valladares-Garrido MJ, Alvarez-Risco A, Vasquez-Elera LE, Valdiviezo-Morales CG, Martinez-Rivera RN, Cruz-Zapata AL, et al. Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19 from a Hospital in Northern Peru. *Sustainability*. 2023;15(5):4049. DOI:10.3390/su15054049
- Díaz MYV, Caballero-Alvarado J. Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. Una revisión sistemática. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almazor Aguinaga Asenjo*. 2023;16(4). DOI:10.35434/rmhnaaa.2023.164.2205
- Celentano D, Szklo M. Gordis. *Epidemiología*. Elsevier B.V.; 2016. 432 p.
- Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Vargas-Fernández R, Bendezu-Quispe G. Association of Comorbidities With Pneumonia and Death Among COVID-19 Patients in Mexico: A Nationwide Cross-sectional Study. *J Prev Med Pub Health*. 2020;53(4):211–9. DOI:10.3961/jpmph.20.186
- Amado-Tineo J, Ayala-García R, Apolaya-Segura M, Mamani-Quiroz R, Matta-Pérez J, Valenzuela-Rodríguez G, et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almazor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(3):280–6. DOI:10.35434/rmhnaaa.2021.143.1245
- Sisnieguez CEL, Espeche WG, Salazar MR. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020; 55(6). DOI: 10.1183/13993003.01148-2020
- Pereira FAC, Filho FMHS, de Azevedo AR, de Oliveira GL, Flores-Ortiz R, Valencia LIO, et al. Profile of COVID-19 in Brazil—risk factors and socioeconomic vulnerability associated with disease outcome: retrospective analysis of population-based registers. *BMJ Glob Health*. 2022;7(12):e009489. DOI:10.1136/bmjgh-2022-009489
- Campbell T, Galvani AP, Friedman G, Fitzpatrick MC. Exacerbation of COVID-19 mortality by the fragmented United States healthcare system: A retrospective observational study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;12:100264. DOI:10.1016/j.lana.2022.100264
- Zhang Y, Hedo R, Rivera A, Rull R, Richardson S, Tu XM. Post hoc power analysis: is it an informative and meaningful analysis? *Gen Psychiatry*. 2019;32(4):e100069. DOI: 10.1136/gpsych-2019-100069
- Bae S, Kim SR, Kim M-N, Shim WJ, Park S-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2021;107(5):373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901
- Fernández Villalobos NV, Ott JJ, Klett-Tammen CJ, Bockey A, Vanella P, Krause G, et al. Effect modification of the association between comorbidities and severe course of COVID-19 disease by age of study participants: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10:194. DOI: 10.1186/s13643-021-01732-3
- Bours MJL. Using mediators to understand effect modification and interaction. *J Clin Epidemiol*. 2023;163:117–21. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.09.005
- Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0258154. DOI: 10.1371/journal.pone.0258154
- Aguirre-Milachay E, León-Figueroa DA, Chumán-Sánchez M, Romani L, Runzer-Colmenares FM. Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 admitted to a tertiary hospital in Lambayeque, Peru, during the first wave of the pandemic. *PLOS ONE*. 2023;18(5):e0285133. DOI: 10.1371/journal.pone.0285133
- Valenzuela-Rodríguez GV, Rodríguez-Morales AJ, Mamani-Quiroz R, Ayala-García R, Pérez K, Sarmiento C, et al. Factores de riesgo cardiovascular y evolución de pacientes con COVID-19 atendidos en un Hospital Nacional de Referencia de Lima, P. *Rev Peru Investig En Salud*. 2021;5(3):195–200. DOI: 10.35839/repis.5.3.1071
- Yupari IL, Aguirre LB, Azabache JR, Sevillano JB, Díaz AR. Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: Un modelo de regresión logística: Risk Factors for Mortality

- from COVID-19 in Hospitalized Patients: A Logistic Regression Model. *Rev Fac Med Humana*. 2021; 21(1). DOI: 10.25176/RFMH.v21i1.3264
31. Alva N, Asqui G, Alvarado GF, Muchica F. Factores de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos o mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 en altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2022;39:143–51. DOI:10.17843/rpmesp.2022.392.10721
32. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CO-RONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778–94. DOI: 10.1007/s00125-020-05351-w
33. Ferguson M, Vel J, Phan V, Ali R, Mabe L, Cherner A, et al. Coronavirus Disease 2019, Diabetes, and Inflammation: A Systemic Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023;21(4):177–87. DOI: 10.1089/met.2022.0090
34. Quinn TJ, Burton JK, Carter B, Cooper N, Dwan K, Field R, et al. Following the science? Comparison of methodological and reporting quality of covid-19 and other research from the first wave of the pandemic. *BMC Med*. 2021;19(1):46. DOI: 10.1186/s12916-021-01920-x

Relación entre la deficiencia de hierro y el factor de anemia microcítica en postulantes diferidos para donar sangre

Relationship between iron deficiency and microcytic anaemia factor in deferred blood donors

Alejandra Vargas ^{1,a}, José Vega ^{1,b}, Rubelio Comejo ^{1,c}, Christian Lezama ^{1,d}, Rodrigo Paredes ^{2,e}, Pedro Aro ^{1,3,f}

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Mount Sinai Beth Israel Hospital. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica.

³ Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Estudiante de la carrera de tecnología médica con especialidad laboratorio clínico y anatomía patológica. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2983-6133>

^b Estudiante de la carrera de tecnología médica con especialidad laboratorio clínico y anatomía patológica. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7698-6770>

^c Médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-1759>

^d Tecnólogo médico con especialidad laboratorio clínico y anatomía patológica. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2593-5597>

^e Médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2886-9763>

^f Médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3343-7607>

An Fac med. 2024;85(2):140-145. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27354>.

Correspondencia:

Pedro Aro Guardia

pedro.aro.g@upch.pe

Recibido: 11 de febrero 2024

Aprobado: 4 de abril 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

Conflicto de interés: El presente manuscrito no presenta ningún conflicto económico o institucional de ningún tipo (asesoramiento, becas, regalías, ayudas para viajes, viáticos, pagos u honorarios por conferencias, presentaciones, agencias de conferenciantes, redacción de manuscritos o actos educativos).

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: PA, AV y JV han participado en la conceptualización, adquisición de fondos, recolección de datos, diseño, análisis e interpretación de datos, redacción y aprobación de revisión final. RC y RP han participado en la revisión crítica del artículo y aprobación de revisión final. CL ha participado en el análisis e interpretación de datos y aprobación de revisión final. Todos los autores se hacen responsable por lo publicado.

Citar como: Vargas A, Vega J, Comejo R, Lezama C, Paredes R, Aro P. Relación entre la deficiencia de hierro y el factor de anemia microcítica en postulantes diferidos para donar sangre. An Fac med. 2024; 85(2):140-145. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27354>.

Resumen

Introducción. Los analizadores hematológicos Beckman-Coulter han utilizado el factor de anemia microcítica (Maf®) como herramienta de detección sencilla y económica para la detección temprana de deficiencia de hierro (DH). **Objetivo.** Determinar la relación entre deficiencia de hierro y el Maf® y evaluar el rendimiento diagnóstico en la detección de deficiencia de hierro en postulantes diferidos a donar sangre. **Métodos.** Estudio transversal. Se revisó 159 historias clínicas de postulantes a donar sangre diferidos por tener valores de hemoglobina menores de 12,5 g/dL (mujeres) y menores de 13,5 g/dL (varones) que acudieron al Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Cayetano Heredia en Lima, Perú. La deficiencia de hierro fue definida con valores de ferritina ≤ 30 ng/mL. El Maf® fue calculado con datos obtenidos del hemograma mediante la fórmula $Maf® = [(Hemoglobina \times Volumen\ Corpuscular\ Medio) / 100]$. Se utilizó la curva de la característica operativa del receptor (ROC) con el área bajo la curva (AUC) para predecir deficiencia de hierro. **Resultados.** El 45,5% de las mujeres presentó deficiencia de hierro. Se encontró una relación significativa entre deficiencia de hierro y Maf® ($p < 0,001$). El análisis ROC para Maf® y el diagnóstico de deficiencia de hierro mostró un AUC de 0,917 con un punto de corte de 8,97 (sensibilidad 90% y especificidad del 81,2%). **Conclusiones.** Se encontró una asociación significativa entre deficiencia de hierro y el Maf®. Además, este parámetro tiene una buena performance para discriminar deficiencia de hierro en postulantes diferidos a donar sangre.

Palabras clave: Deficiencias de Hierro; Bancos de Sangre; Donantes de Sangre (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Introduction. Beckman-Coulter hematology analyzers have used the microcytic anemia factor (Maf®) as a simple and inexpensive screening tool for the early detection of iron deficiency. **Objective:** To determine the relationship between iron deficiency and Maf® and evaluate the diagnostic performance in the detection of iron deficiency in deferred applicants for blood donation. **Methods.** Cross-sectional study. We reviewed 159 clinical histories of postulants to donate blood deferred for having hemoglobin values lower than 12.5 g/dL (women) and lower than 13.5 g/dL (men) who attended the Hemotherapy and Blood Bank Service of the Cayetano Heredia Hospital in Lima, Peru. Iron deficiency was defined with ferritin values ≤ 30 ng/mL. Maf® was calculated with data obtained from the blood count using the formula $Maf® = [(Hemoglobin \times Mean\ Corpuscular\ Volume) / 100]$. The Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) with the area under the curve (AUC) was used to predict iron deficiency. **Results:** 45.5% of female presented iron deficiency. A statistically significant relationship was found between ID and Maf® ($p < 0.001$). The ROC analysis for Maf® and the diagnosis of DH showed an AUC of 0.917 with a cut-off point of 8.97 (sensitivity 90% and specificity 81.2%). **Conclusions:** A significant association was found between iron deficiency and Maf®. In addition, this parameter has a good performance to discriminate iron deficiency in deferred applicants to donate blood.

Keywords: Iron Deficiency; Blood Banks; Blood Donors (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hierro (DH) se caracteriza por niveles disminuidos, pero no extremos del hierro corporal total, con preservación en los glóbulos rojos y precede a la anemia por deficiencia de hierro. Ésta última cursa con una disminución grave del hierro corporal total con presencia de glóbulos rojos hipocrómicos y microcíticos⁽¹⁾. La DH ocasiona la mitad de los casos de anemia^(2,3) y es más frecuente en preescolares, mujeres premenopáusicas, gestantes y es observado también en donantes de sangre, convirtiéndose en un hallazgo frecuente en la práctica médica diaria^(4,5).

El estudio RISE (evaluación del estado de hierro en donantes) demostró que el 66% de mujeres y el 49% de hombres que donaban frecuentemente presentaban DH⁽⁶⁾. Ante esto, se puede inferir que la donación de sangre es una causa importante de pérdida de hierro. En este procedimiento cada unidad recolectada equivale a 450 mL pudiendo generar una pérdida de 200 a 250 mg de hierro, la cual predispone a alteraciones en las reservas de hierro si no se monitorea de manera temprana⁽⁷⁾.

En la mayoría de los bancos de sangre del Perú, la concentración de hemoglobina es la prueba de detección recomendada antes de cada donación, y los valores aceptados son $\geq 12,5$ g/dL en mujeres y $\geq 13,5$ g/dL para donantes varones⁽⁸⁾. En la literatura se aconseja el uso de ferritina como marcador del estado de hierro⁽⁹⁾, sin embargo, no existe una recomendación para la detección de DH.

La seguridad del diagnóstico de DH requiere diferentes pruebas hematológicas e inmunológicas, dentro de ellas el conteo completo de sangre, la ferritina, la saturación de transferrina, el receptor soluble de transferrina, entre otros⁽¹⁰⁾. Los índices eritrocitarios como el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) tienen una baja sensibilidad para valorar estados deficientes de hierro, a menos que ya se desarrolle la anemia⁽¹¹⁾. La concentración de ferritina es el marcador más usado para el diagnóstico de ferropenia, teniendo como limitación que ve afectado por cuadros inflamatorios⁽¹²⁾. El receptor

soluble de transferrina puede ser usado cuando la ferritina tenga un uso limitado, pero el costo y el tiempo de proceso no hacen que sea lo más recomendado⁽¹³⁾. Las limitantes de estos marcadores hacen que estas herramientas no sean apropiadas en el contexto de la selección de donantes de sangre.

Dentro de los parámetros hematológicos calculados por los analizadores Beckham Coulter tenemos al factor de anemia microcítica (Maf[®]) como herramienta de detección temprana de DH⁽¹⁴⁾. Dopsaj *et al.*⁽²⁾ realizó un estudio en atletas sanos demostrando que el Maf[®] tenía una buena discriminación diagnóstica para DH con una sensibilidad y especificidad del 61,5% y 93%, respectivamente. Estudios muestran además su utilidad en diferentes patologías como cardiopatías congénitas y enfermedad renal crónica para diferenciar estadios de deficiencia de hierro^(15,16). Singh *et al.*⁽¹⁷⁾ plantea la posibilidad del uso del Maf[®] como cribado en donantes de sangre para detección de DH, teniendo como limitante que no pudo comparar su utilidad entre donantes masculinos y femeninos.

Dada la fuerte asociación entre DH y marcadores de estatus de hierro como ferritina, y la creciente evidencia sobre la necesidad del monitoreo en la selección de donantes de sangre⁽⁵⁾, el Maf[®] podría utilizarse como una prueba de cribado rentable al ser un parámetro calculado. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la relación entre la deficiencia de hierro y el Maf[®], y evaluar el rendimiento diagnóstico en la detección de deficiencia de hierro en postulantes diferidos a donar sangre.

MÉTODOS

Diseño y ámbito de estudio

Se realizó un estudio transversal para evaluar la relación de la DH y el Maf[®] en postulantes de sangre diferidos que acudieron al Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Cayetano Heredia en Lima, Perú durante el mes de enero del 2023.

Participantes

Este estudio incluyó postulantes a donar sangre entre 18 y 65 años los cuales

fueron seleccionados aleatoriamente de las historias clínicas de aquellos que fueron diferidos por presentar valores de hemoglobina menores de 12,5 g/dL (mujeres) y menores de 13,5 g/dL (varones). Como parte del proceso de selección del donante de sangre; los candidatos fueron registrados en un inicio tomando sus datos sociodemográficos básicos (edad y sexo), luego se recolectó una muestra de sangre venosa para la realización del hemograma y pruebas infecciosas. Posteriormente, se administró un cuestionario de selección de donantes con la realización de un breve examen físico de acuerdo con los procedimientos normalizados por la institución y de PRONAHEBAS⁽⁸⁾.

Los postulantes con alteraciones en los leucocitos, con volumen corpuscular medio (VCM) > 96 fL, sujetos diferidos por otra causa que no sea por los valores de hemoglobina y consumo de suplementos de hierro en los últimos 6 meses fueron excluidos del estudio.

Recopilación de datos y variables

Los datos demográficos (edad y sexo) y clínicos como el índice de masa corporal (IMC) fueron obtenidos de las historias clínicas. A todo postulante a donar sangre se le realizó un hemograma y pruebas serológicas infecciosas, para lo cual se recogió 9 mL de sangre venosa en un tubo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3) y en un tubo con gel separador, respectivamente. El conteo sanguíneo se realizó en el analizador hematológico CELL-DYN Emerald System (Abbott Diagnostics), el cual da resultados impresos para el número absoluto de hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), VCM (fL), HCM (pg), CHCM (g/dl). Del tubo con gel separador se obtuvo 1 mL de suero para la realización de la prueba de ferritina en el analizador automatizado ARCHITECT 1000 mediante la técnica de quimioluminiscencia. Para la garantizar la fiabilidad de los resultados, se realizaron calibraciones y se corrieron controles a diario antes del análisis de las muestras, según las instrucciones del fabricante. El Maf[®] fue calculado mediante la fórmula $Maf^{\circ} = ((Hb \times VCM) / 100)$ ⁽¹⁷⁾.

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables utilizando métodos numéricos y gráficos. Las variables numéricas fueron resumidas como medias y desviación estándar si cumplían con criterios de normalidad, o como mediana y rango intercuartil (RIC) en caso correspondió. En el análisis bivariado, se comparó las características sociodemográficas clínicas y de laboratorio (incluyendo el Maf®) con la ferritina categorizada según un punto de corte de 30 ng/mL (1) mediante la prueba de U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de Chi-cuadrado. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para hallar la correlación entre ferritina y Maf®. La interpretación del coeficiente de correlación rho de Spearman fue según Prion y Haerling (2014) ⁽¹⁸⁾.

Se utilizó el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) para evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf® para la evaluación de la DH utilizando a la ferritina como parámetro de medida. Se obtuvieron los puntos de corte en función de la combinación óptima de la sensibilidad y especificidad. Las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró un nivel de significancia del 5%. Los valores de Maf® fueron calculados en el programa Microsoft Excel para Windows 10. El análisis estadístico se realizó usando el programa estadístico STATA versión 16 para Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Los gráficos se realizaron en el programa GraphPad Prism Versión 8.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (código: 209775) y por el Comité de Ética Institucional del Hospital Nacional Cayetano Heredia (código: 054-2022). Los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito antes de la realización de los procedimientos del estudio.

RESULTADOS

159 postulantes diferidos a donar sangre entre 18 a 65 años participaron en el estudio. La media (desviación estándar) de la edad y el IMC de los participantes del sexo masculino fue mayor con 38,2 (11,4) y 28,4 (4,6), respectivamente. La mediana (RIC) de las concentraciones de hemoglobina, ferritina y Maf® en mujeres fueron 11,3 (10-12) gr/dL, 34,4 (18-93) ng/mL y 9,3 (8-10) siendo menores que en varones (Tabla 1).

Luego de la categorización según el nivel de ferritina (≤ 30 ng/mL), no se encontró asociación con sexo ($p = 0,302$). La media del IMC (desviación estándar) fue mayor entre varones comparado con mujeres ($p = 0,048$). Los índices eritrocitarios medidos por el hemograma fueron menores en los que presentaban deficiencia de hierro en comparación con las personas con reservas de hierro normal ($p < 0,001$) (Tabla 2). Se observó una relación estadísticamente significativa entre deficiencia de hierro y el Maf® ($p < 0,001$) (Figura 1A). En la figura 1B podemos ob-

servar una correlación positiva fuerte y significativa ($\rho = 0,73$; $p < 0,001$) entre el Maf® y ferritina.

Se realizó la curva ROC para Maf® para evaluar su rendimiento diagnóstico como marcador de DH cuando el valor de ferritina es ≤ 30 ng/mL. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,917 ($p < 0,001$); con un punto de corte $\geq 8,97$ para diferenciar postulantes para donar sangre con niveles de ferritina ≤ 30 ng/mL. Con dicho corte la sensibilidad fue de 90% y la especificidad de 81,2% (Figura 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó en una muestra de postulantes a donar sangre que fueron diferidos por tener valores de hemoglobina debajo de los rangos aceptados. Nuestro hallazgo principal fue que aquellos con DH (ferritina ≤ 30 ng/mL) tenían valores significativamente más bajos de Maf® en comparación con los que tenían ferritina normal. Además, el análisis ROC evidenció que el Maf® tenía buena capacidad de discriminación diagnóstica para la detección de DH, proporcionando nueva evidencia en el ámbito de la medicina transfusional en nuestro medio.

El aplazamiento de donantes debido a hemoglobina baja ocurre en el 10% de los que intentan donar sangre, entre estos, la causa más común es la anemia por deficiencia de hierro ⁽¹⁹⁾. La edad más

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y hematológicas de postulantes diferidos a donar sangre según sexo en el Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Característica	Total	Femenino (n = 134)	Masculino (n = 25)
Edad (años) – Media (DE)	34,4 (10,3)	33,7 (10,0)	38,2 (11,4)
IMC (Kg/m ²) – Media (DE)	26,9 (3,4)	26,7 (3,1)	28,4 (4,6)
Hemoglobina (g/dL) – Mediana (RIC)	11,4 (10-12)	11,3 (10-12)	12,6 (12-13)
Hematocrito (%) - Mediana (RIC)	35,9 (33-37)	35,2 (33-37)	38,8 (37-40)
VCM (fL) - Mediana (RIC)	83,1 (74-88)	82,9 (73-89)	83,1 (76-86)
CHM (pg) - Mediana (RIC)	26,2 (23-29)	26,1 (23-29)	26,3 (23-27)
CHCM (g/dL) - Mediana (RIC)	31,7 (31-32)	31,7 (31-32)	31,5 (31-32)
Ferritina (ng/ml) - Mediana (RIC)	37,9 (18-95)	34,4 (18-93)	54,8 (20-101)
Maf® - Mediana (RIC)	9,5 (8-11)	9,3 (8-10)	10,3 (9-11)

IMC: índice de masa corporal. VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Maf®: factor de anemia microcítica. Los parámetros con distribución normal se muestran como media (desviación estándar- DE). Los parámetros que no se distribuyen normalmente se muestran como mediana (RIC – Rango intercuartil).

Tabla 2. Relación de deficiencia de hierro y los parámetros hematológicos en postulantes a donar sangre.

Característica	Estado del hierro		Valor de p
	Ferritina ≤ 30 ng/ml	Ferritina >30 ng/ml	
Edad (años) – Media (DE)	33,6 (9,7)	35 (10,8)	0,385
Sexo (%)			0,302
Femenino	61 (45,5)	73 (54,5)	
Masculino	8 (32)	17 (68)	
IMC (Kg/m ²) – Media (DE)	26,3 (3,5)	27,4 (3,3)	0,048
Hemoglobina (g/dL) – Mediana (RIC)	10,5(9-11)	11,8(11-12)	<0,001
Hematocrito (%) – Mediana (RIC)	33,7(29-36)	36,9(35-38)	<0,001
VCM (fL) – Mediana (RIC)	72,9 (66-78)	87,2(83-91)	<0,001
CHM (pg) – Mediana (RIC)	22,4(20-25)	27,9(27-29)	<0,001
CHCM (g/dL) – Mediana (RIC)	31,1(30-32)	31,9(31-32)	<0,001
Maf [®] – Mediana (RIC)	7,7(6-9)	10,3(10-11)	<0,001

IMC: índice de masa corporal. VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Maf[®]: factor de anemia microcítica.

frecuente entre los donantes diferidos es entre los 21 a 40 años⁽²⁰⁾. El sexo es otra condición importante en el hallazgo de DH, pues fue más frecuente en mujeres premenopáusicas, también es frecuente entre donantes repetitivos^(1,5). Nuestros resultados muestran un grupo importante de mujeres que han sido diferidas por hemoglobina en rangos no aceptados, lo que denota un riesgo elevado de presentar DH. A pesar de esto no encontramos una relación significativa entre DH y el sexo; esto podría deberse al tamaño de la muestra, el perfil demográfico y la

metodología de la investigación usada en este estudio. En este estudio la población estudiada principalmente fueron mujeres y fue producto de la aplicación del punto de corte de diferimiento de donantes de sangre (hemoglobina menor de 12,5 g/dL en mujeres y 13,5 g/dL en varones).

Los índices eritrocitarios obtenidos por el hemograma muestran una asociación significativa con la DH, lo cual es similar a reportes previos. Estudios muestran una relación entre los valores de hemoglobina, VCM y HCM con deficiencia de hierro^(21,22). Estos hallazgos son

explicados por mecanismos fisiológicos, en donde un estado de almacenamiento de hierro inadecuado se ve reflejado en niveles de ferritina disminuidos; por lo que al tener menos hierro disponible para la eritropoyesis y formación de la hemoglobina, habrá una disminución de los índices de los glóbulos rojos⁽²³⁾.

Estos parámetros también han sido usados en donantes de sangre, ya que un aumento de la frecuencia de donaciones se asocia a valores más bajos de VCM y HCM, sin embargo, estos parámetros, por sí solos, no podrían evidenciar un estado de

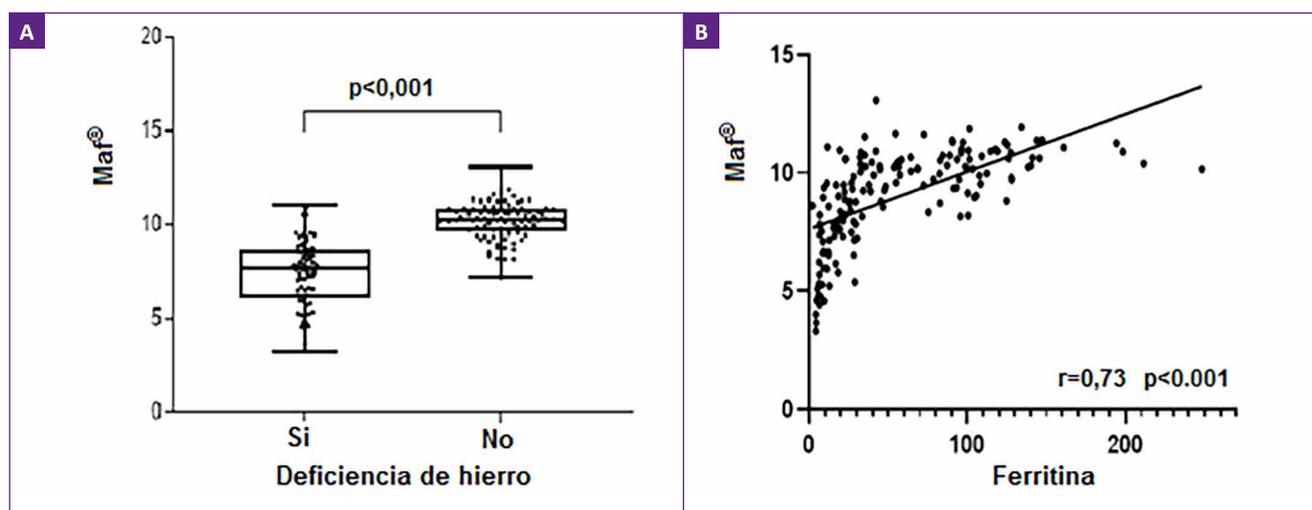


Figura 1. A. Relación entre deficiencia de hierro (ferritina ≤ 30 ng/ml) y Maf[®] en postulantes diferidos a donar sangre. **B.** Correlación entre ferritina y Maf[®] en postulantes diferidos a donar sangre.

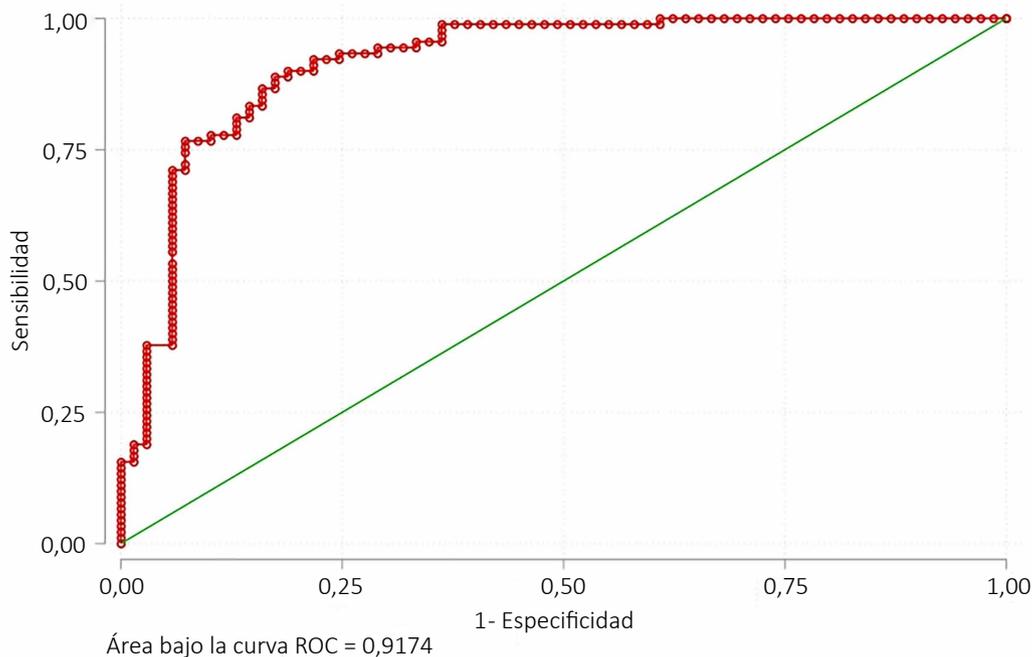


Figura 2. Curva de la característica operativa del receptor (ROC) de Maf® con ferritina para la predicción de deficiencia de hierro en postulantes diferidos a donar sangre. (n=159). Maf®: AUC= 0,9174; $p < 0,001$; punto de corte: $\geq 8,97$; sensibilidad: 90%; especificidad: 81,2%.

DH, por lo que se necesitaría un marcador adicional que evalúe estadios del metabolismo de hierro^(24,25). Los resultados obtenidos podría deberse a que la muestra estudiada eran postulantes para donar sangre diferidos por tener valores de hemoglobina no aceptados para la donación, lo cual explica una mayor posibilidad de alteraciones en los niveles de hierro.

Los postulantes a donar sangre con DH tenían niveles más bajos de Maf® comparados con los que tenían valores de ferritina normales. Estudios previos realizados en población sana informaron que el Maf® podría discriminar estadios de DH, siendo eficaz y barato para su valoración^(2, 22). Nuestros resultados son similares a Dopsaj *et al.*⁽²⁾, quienes reportaron una asociación entre eritropoyesis deficiente de hierro y el Maf® en atletas sanos. En donantes de sangre también se ha encontrado diferencias significativas cuando se comparó con donantes con depleción de hierro y DH⁽¹⁷⁾; de la misma forma, Karagülle *et al.*⁽²²⁾ reportaron en mujeres una asociación de anemia por deficiencia de hierro y Maf® mostrando

una correlación positiva ($r = 0,781$), ambos estudios son concordantes con nuestros hallazgos.

Por lo descrito, un valor disminuido de Maf® podría estar indicando una posible DH latente definida en función de la disminución de la ferritina incluso en ausencia de anemia, por lo que, ante un valor disminuido de Maf® se debería corroborar con otra prueba que valore el estado del hierro, sirviendo de alerta de esta condición clínica y así identificarla.

La literatura es escasa sobre el uso de Maf® como prueba diagnóstica para DH. Karagülle *et al.*⁽²²⁾ en un mujeres turcas determinó que este parámetro podría ser usado para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro con un punto de corte de 10,14 (96,5% de sensibilidad y 97,6% de especificidad). Este parámetro también se utilizó para evaluar depleción de hierro en atletas teniendo un valor diagnóstico regular con un punto de corte de 13,03 (AUC: 0,690 [CI 95% 0,607-0,765; $p < 0,001$])⁽²⁾. Singh *et al.*⁽¹⁷⁾ en donantes de sangre, obtuvo un punto de corte de 10,71 (sensibili-

dad de 90,3% y especificidad de 71%) lo cual permitía diferenciar entre donantes con DH de los donantes normales, este estudio fue realizado en su mayoría en varones diferidos para donar sangre con valores de hemoglobina menores de 12,5 g/dl.

Los puntos de corte observados varían con respecto a nuestros resultados debido a las diferencias en la población estudiada. Sin embargo, creemos que son válidos y podrían tener un papel útil en la estratificación de riesgo para la selección de donantes de sangre, principalmente en los que presenten un déficit de hierro, ya que es habitual que no cursen con anemia, pero podrían estar en camino a desarrollarla⁽¹⁾.

Los analizadores hematológicos Beckman Coulter han propuesto al Maf® como una herramienta de detección temprana de deficiencia de hierro, es calculado de forma sencilla usando fórmulas matemáticas, además es poco costoso^(26,27). El Maf® permite examinar modalidades anormales de los eritrocitos, ya que su cálculo tiene en cuenta el VCM, así como la hemoglobina⁽²²⁾. Ambos parámetros van sufriendo

alteraciones cuando empieza a disminuir los niveles de ferritina y traen alteraciones en la hemoglobinización de los glóbulos rojos⁽¹⁾. La ferritina como marcador detecta alteraciones del metabolismo del hierro en sus diferentes estadios⁽⁶⁾. Nuestros resultados muestran una asociación significativa con el Maf®, por lo que podría ser usado como un parámetro de ayuda en la selección del donante de sangre, siempre y cuando, estos resultados se confirmen con otros estudios prospectivos y comparativos y así determinar su utilidad.

Nuestro estudio presenta limitaciones. En primer lugar, este estudio incluyó participantes a donar solo de nuestra institución, por lo que, los resultados no son extrapolables ni representativos a la población peruana. En segundo lugar, se incluyó solo a personas con valores de hemoglobina menores de 12,5 g/dL en mujeres y menores de 13,5 g/dL en varones, y no se incluyó a toda la población que acudía a donar. En tercer lugar, podría haber una asociación inespecífica con enfermedades crónicas o en el caso de otras hemoglobinopatías que no han sido evaluadas en este estudio, en donde la ferritina no es muy sensible para el diagnóstico de deficiencia de hierro, ya que puede ser afectado por inflamación.

La fortaleza de este estudio se basó en la realización de una evaluación estandarizada de la ferritina para obtener un diagnóstico preciso de deficiencia de hierro en postulantes a donar sangre. Además, se determinó el comportamiento de un parámetro poco conocido en nuestro medio como el Maf®.

En conclusión, encontramos que la deficiencia de hierro estuvo asociado a valores menores de Maf®, además, este parámetro tuvo una adecuada discriminación para identificar donantes con ferritina ≤ 30 ng/mL, catalogados como deficientes en hierro. Si bien, es cierto no es el método definitivo para excluir donantes de sangre no calificados, se plantea la posibilidad de que pueda ser usado como cribado sin costos adicionales y de manera rápida debido a su facilidad de obtención. Para tener una mayor exactitud sería recomendable el uso de

otras pruebas, como dosaje de hierro sérico, saturación de transferrina, hemoglobina reticulocitaria, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(19):1832–43. DOI: 10.1056/NEJMra1401038.
2. Dopsaj V, Martinovic J, Dopsaj M. Early detection of iron deficiency in elite athletes: Could microcytic anemia factor (Maf) be useful?. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:37–44. DOI: 10.1111/ijlh.12115.
3. Petry N, Olofin I, Hurrell R, Boy E, Wirth J, Moursi M, et al. The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. *Nutrients*. 2016;8(11): 693. DOI: 10.3390/nu8110693.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123:615–24. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325.
5. Rigas S, Pedersen O, Erikstrup C, Hjalgrim H and Ullum H. Blood donation and iron deficiency. *ISBT Science Series*. 2017; 12:142–147. DOI: 10.1111/voxs.12309.
6. Cable R, Glynn S, Kiss J, Mast A, Steele W, Murphy E, et al. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2011;51(3):511–22. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02865.x.
7. Kiss JE, Birch RJ, Steele WR, Wright DJ, Cable RG. Quantification of body iron and iron absorption in the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2017; 57(7): 1656–64. DOI: 10.1111/trf.14133.
8. Ministerio de Salud. Guía Técnica para la Selección del Donante de Sangre Humana y Hemocomponentes. Resolución Ministerial N° 241-2018-MINSA (Internet). Lima-Perú (citado el 19 de junio 2022). Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/187434-241-2018-minsa>
9. Requirements for Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacturing Use; Final Rule. *Federal Register*: 2015; 80(99):29842–29906. PMID: 26003966.
10. Tiwari A, Bhardwaj G, Arora D, Aggarwal G, Pabbi S, Dara R, et al. Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors-study at a tertiary care hospital in India. *Vox Sanguinis*. 2018;113(7):1–8. DOI: 10.1111/voxs.12700.
11. Cai J, Wu M, Ren J, Du Y, Long Z, Li G, Han B, Yang L. Evaluation of the Efficiency of the Reticulocyte Hemoglobin Content on Diagnosis for Iron Deficiency Anemia in Chinese Adults. *Nutrients*. 2017;9(5):450. DOI: 10.3390/nu9050450.
12. Gelaw Y, Woldu B, Melku M. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review. *Clin Lab*. 2019;65(12). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190315.
13. Markovic M, Majkic-Singh N, Subota V. Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(7):571–6. DOI: 10.1080/00365510500206542.
14. Ng EH, Leung JH, Lau YS, Ma ES. Evaluation of the new red cell parameters on Beckman Coulter DxH800 in distinguishing iron deficiency anaemia from thalassaemia trait. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(2):199–207. DOI: 10.1111/ijlh.12262.
15. Dopsaj V, Mikovic-Golubovic G, Martinovic J, Kalimanovska-Ostic D. Evaluation of derived Coulter red blood cell parameters for the assessment of iron deficiency in adults with congenital heart disease. *Int J Lab Hematol*. 2012;34:461–72. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2012.01417.x.
16. Urrechaga E, Boveda O, Aguayo FJ, de la Hera P, Muñoz RI, Gallardo I, Escanero JF. Percentage of hypochromic erythrocytes and reticulocyte hemoglobin equivalent predictors of response to intravenous iron in hemodialysis patients. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(4):360–5. DOI: 10.1111/ijlh.12496.
17. Singh A, Chaudhary R, Pandey HC, Sonker A. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor. *Asian J Transfus Sci*. 2018;12(1):46–50. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_30_17.
18. Prion S and Haerling K. Making sense of methods and measurement: Spearman-rho ranked-order correlation coefficient. *Clin. Simul. Nurs*. 2014;10(10): 535–536. DOI: 10.1016/j.ecns.2014.07.005.
19. Ogar C, Okpokam D, Okoroiwu H and Okafor I. Comparative analysis of hematological parameters of first-time and repeat blood donors: Experience of a blood bank in southern Nigeria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;3(2):1–7. DOI: 10.1016/j.htct.2021.06.013.
20. Mast AE. Low hemoglobin deferral in blood donors. *Transfus Med Rev*. 2014;28(1):18–22. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.11.001.
21. Kim JW, Kim DH, Roh YK, Ju SY, Nam HY, Nam GE et al. Serum Ferritin Levels Are Positively Associated With Metabolically Obese Normal Weight: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2335. DOI: 10.1097/MD.0000000000002335.
22. Karagulle M, Aksu Y, Vetem I, Akay O. Clinical Significance of the New Beckman-Coulter Parameters in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *Eskisehir Med J*. 2022; 3(3): 292–296. DOI: 10.48176/esmj.2022.88.
23. Ambayya A, Octavian A, Sathar J. Utilizing Extended Red Blood Cell Parameters to Distinguish Iron-Deficient Erythropoiesis - Related Disorders in Malaysian Female Population. *Int J Blood Res Disord*. 2019; 6(1):035. DOI: 10.23937/2469-5696/1410035.
24. Baart AM, Balvers MG, Hopman MT, Eijvogels TM, Klein Gunnewiek JM, Van Kampen CA. Reticulocyte hemoglobin content in a large sample of the general Dutch population and its relation to conventional iron status parameters. *Clin Chim Acta*. 2018; 483: 20–24. DOI: 10.1016/j.cca.2018.04.018.
25. Alexander HD, Sherlock JP, Bharucha C. Red cell indices as predictors of iron depletion in blood donors. *Clin Lab Haematol*. 2000;22(5):253–258. DOI: 10.1046/j.1365-2257.2000.00323.x.
26. Urrechaga E. Clinical utility of the new beckman-coulter parameter red blood cell size factor in the study of erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*. 2009; 31(6): 623–629. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2008.01088.x.
27. Urrechaga E, Unceta M, Borque L, Escanero JF. Low hemoglobin density potential marker of iron availability. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(1):47–51. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2011.01355.x.

Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de *Vibrio cholerae* en Perú, 1991 - 2019

Molecular characterization and antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* in Perú, 1991 - 2019

Jimmy Ibarra-Trujillo^{1,a}, Débora Alvarado^{2,b}, Ronnie Gavilán^{1,3,c}

¹ Laboratorio de Referencia Nacional de Bacteriología clínica, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

² Laboratorio de Microbiología Acuática y Aplicaciones Tecnológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

^a Biólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-5836>

^b Biólogo, magister en microbiología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-1618>

^c Biólogo, doctor en biología molecular. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-5607>

An Fac med. 2024;85(2):146-155. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28433>.

Correspondencia:

Jimmy Ibarra Trujillo
jibarra@ins.gob.pe

Recibido: 17 de abril 2024

Aprobado: 29 de junio 2024

Publicación en línea: 30 de junio 2024

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

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

El presente estudio forma parte de la tesis: Ibarra T., Jimmy. Identificación y caracterización de integrones y su asociación con la resistencia a antibióticos en cepas de *Vibrio cholerae* 01, aisladas durante los años 1991 - 1998. Lima, Peru. [Tesis de Maestría]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2024.

Contribuciones de los autores: JIT:

Conceptualizó el estudio, realizó la curación de los datos, realizó el análisis formal de los datos, condujo la investigación, formuló el diseño metodológico, realizó la administración del proyecto y redactó el primer borrador original del artículo. DA: Conceptualizó el estudio, formuló el diseño metodológico, realizó la administración del proyecto y revisó y aprobó la versión final. RG: Administración del proyecto, formuló el diseño metodológico, revisó y aprobó la versión final.

Citar como: Ibarra-Trujillo J, Alvarado D, Gavilán R. Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de *Vibrio cholerae* en Perú, 1991 – 2019. An Fac med. 2024; 85(2):146-155. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28433>.

Resumen

Introducción. Los integrones presentes en *Vibrio cholerae* son de interés en salud pública debido a su relación con la multiresistencia a los antimicrobianos. **Objetivo.** Realizar una caracterización molecular, establecer la presencia de integrones y evaluar la resistencia antimicrobiana de cepas de *Vibrio cholerae* de origen clínico y ambiental aisladas en Perú durante los años 1991 al 2019. **Métodos.** Se evaluaron 34 cepas de *Vibrio cholerae* de origen clínico y ambiental aisladas durante los años 1991 - 2019. Todas las cepas fueron reactivadas, luego sembradas en TCBS y en medios diferenciales para su identificación taxonómica. Se realizó un antibiograma a todas las cepas según el método disco difusión utilizando 16 antimicrobianos de uso clínico. Se procedió a la extracción del ADN genómico, luego se realizó la caracterización molecular por PCR y posteriormente los productos amplificados de las integrasas fueron secuenciados. **Resultados.** Todas las cepas evaluadas mostraron sensibilidad de 100% (n=34) para FEP, CTX, CAZ, CIP y CN. Los antimicrobianos que exhibieron mayor resistencia fueron AMP^R [26,5% (n=9)] y FZ^R [23,5% (n=8)]. En el presente estudio se establecieron 8 antibiótipos. Todas las cepas presentaron el gen int4, excepto las de origen ambiental. Todas las integrasas de tipo IV tuvieron alta homología. **Conclusión.** *Vibrio cholerae* presenta un incremento en la resistencia antimicrobiana. El serogrupo O1 tuvo presencia de la integrasa de clase IV, así como una alta homología.

Palabras clave: *Vibrio cholerae*; Pruebas de Sensibilidad Microbiana; Integrasas; Integrones; Farmacorresistencia Microbiana (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Introduction. The integrons present in *Vibrio cholerae* are of interest in public health due to their relationship with multiresistance to antimicrobials. **Objective.** Perform a molecular characterization, establish the presence of integrons and evaluate the antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* strains of clinical and environmental origin isolated in Peru during the years 1991 to 2019. **Methods.** 34 strains of *Vibrio cholerae* of clinical and environmental origin isolated during the years 1991 - 2019 were evaluated. All strains were reactivated, then grown in TCBS and in differential media for their taxonomic identification. An antibiogram was performed on all strains according to the disk diffusion method using 16 antimicrobials of clinical use. The genomic DNA was extracted, then the molecular characterization was carried out by PCR and subsequently the amplified products of the integrases were sequenced. **Results.** All strains evaluated showed 100% sensitivity (n=34) for FEP, CTX, CAZ, CIP and CN. The antimicrobials that exhibited the greatest resistance were AMP^R [26.5% (n=9)] and FZR [23.5% (n=8)]. In the present study, 8 antibiotics were established. All strains presented the int4 gene, except those of environmental origin. All type IV integrases had high homology. **Conclusion.** *Vibrio cholerae* presents an increase in antimicrobial resistance. Serogroup O1 had the presence of class IV integrase, as well as high homology.

Keywords: *Vibrio cholerae*; Microbial Sensitivity Testing; Integrases; Integrons; Microbial drug resistance (source: DeCS BIREME)

INTRODUCCIÓN

La epidemia de cólera en América Latina es uno de los eventos sanitarios mejor documentados en el siglo pasado. La séptima pandemia, la de mayor extensión, tanto geográficamente como en duración fue causada por *Vibrio cholerae* O1⁽¹⁻⁴⁾. En Perú la epidemia del cólera en la década de los 90 generó 5030 fallecidos. Los brotes epidémicos ocurridos en 1991 y 1998 fueron de gran relevancia debido a las condiciones ambientales, sociopolíticas y sanitarias que favorecieron la propagación de la enfermedad⁽⁵⁾.

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública causante de morbimortalidad hospitalaria. En las últimas décadas, *Vibrio cholerae* se ha manifestado como un patógeno resistente a diversos antibióticos, estos microorganismos pueden desarrollar resistencia por mutaciones en genes cromosómicos o captura de material genético, lo cual puede ser trasladados por plásmidos, transposones e integrones a través de la transferencia horizontal de genes (THG)^(6,7). Los integrones son elementos genéticos móviles (secuencias de ADN) que permiten la captura y expresión de casetes (genes exógenos) mediante una recombinación sitio específico^(8,9). Los integrones presentes en *Vibrio cholerae* son de interés debido a lo complejo que pueden ser y su relación con la multiresistencia.

Marcos A. Sulca y col. en el 2018 realizaron en Perú un estudio con 170 cepas de *Vibrio spp* aisladas en las costas de Lima, las cuales fueron resistentes a antimicrobianos especialmente del grupo de la penicilina. Se encontró un super integrón en una de las cepas estudiadas que correspondía a *V. cholerae*. Los investigadores concluyeron que la resistencia no estuvo relacionada con la presencia de integrones y que estos aislados pueden ser reservorios de genes de resistencia en ambientes marinos⁽¹⁰⁾.

Bhabatosh Das y col. en 2020 realizaron una publicación sobre la ecología y mecanismo de resistencia de *V. cholerae*, y concluyeron que los plásmidos, superintegrón, transposones y secuencias de inserción presentes en el genoma de *V. cholerae* cumplen un papel relevante en la resistencia antimicrobiana y que estos son muy

dinámicos⁽¹¹⁾. Un análisis metagenómico para ubicar genes asociados a integrones identificó 13 397 genes únicos asociados con este elemento genético. Los autores concluyeron que la mayor diversidad la presentaban las bacterias no cultivables⁽¹²⁾. Los integrones son estructuras genéticas complejas importantes en la resistencia a fármacos en procariontes⁽¹³⁾.

Los brotes epidémicos de cólera en Haití ocurridos en el 2010 y el más reciente en el 2022, indican que esta infección permanece latente y representa una amenaza para la región⁽¹⁴⁾. En Perú, existe una limitada información sobre la presencia de integrones en *Vibrio cholerae* desde el último caso reportado en el 2001. Por esta razón, el objetivo del presente estudio fue realizar una caracterización molecular, establecer la presencia de integrones y evaluar la resistencia antimicrobiana de cepas de *Vibrio cholerae* de origen clínico y ambiental aisladas en Perú durante los años 1991 al 2019.

MÉTODOS

Cepas bacterianas

Las cepas de *Vibrio cholerae* incluidas corresponden al banco de cepas del Laboratorio de Microbiología Acuática y Aplicaciones Tecnológicas de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Adicionalmente, fueron incluidas cepas del laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud (INS), las cuáles fueron obtenidas de la vigilancia de bacterias enteropatógenos de importancia en salud pública en Perú.

Aislamiento e identificación de *Vibrio cholerae*

Todas las cepas fueron cultivadas en caldo Luria-Bertani (LB) suplementado con NaCl 1% por 24 horas. Posteriormente fueron identificados tomando los criterios taxonómicos considerados en el Manual de Bergey del 2015⁽¹⁵⁾.

Determinación de la resistencia a antimicrobianos clínicos

Para evaluar la sensibilidad/resistencia se utilizaron 16 antimicrobianos median-

te el método disco difusión⁽¹⁶⁾. Los antimicrobianos fueron los siguientes: ácido nalidíxico (NA), amoxicilina- ácido clavulánico (AMC), ampicilina (AMP), azitromicina (AZM), cefepime (FEP), cefotaxime (CTX), ceftazidima (CAZ), ciprofloxacina (CIP), cloranfenicol (C), doxiciclina (DO), furazolidona (FZ), gentamicina (CN), imipenem (IPM), nitrofurantoina (F), tetraciclina (TE) y trimetoprim/sulfametoxazol (SXT) marca Bioanalyse[®]. Se comprobó la eficacia de todos los antibióticos evaluados utilizando los cultivos de colección *american type culture collection* (ATCC). Para determinar la presencia de enzimas β lactamasa de espectro extendido (BLEE) se utilizó la prueba de sinergia en discos enfrentando amoxicilina con ácido clavulánico (AMC) con cefalosporinas de 3ra y 4ta generación. Finalmente, todas las placas fueron incubadas a 37 °C por 18 horas. Se realizó la lectura de los antibiogramas según los criterios establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI-M45.2016⁽¹⁷⁾.

Extracción de ADN genómico

La extracción del ADN genómico del cultivo celular de las cepas evaluadas se realizó según el kit innuPREP DNA Mini Kit de Analytik Jena, siguiendo las indicaciones del fabricante. Las concentraciones de ADN genómico de cada cepa fue medida en un espectrofotómetro *NanoDrop Lite de Thermo Scientific* para determinar la calidad de la muestra. Posteriormente, los extractos de ADN fueron almacenados en congelación a -20 °C para utilizarlos en las pruebas de reacción de cadena de la polimerasa (PCR).

Amplificación por PCR para identificación de especie, factores de virulencia y de la integrasa

La reacción de amplificación se llevó a cabo en un termociclador para PCR (*ProFlex™ PCR System*), se preparó una mezcla de 25 μ L reacción que contenía: 2 μ L de iniciador (0,4 μ M) (1 μ L primer F y 1 μ L primer R), 0,5 μ L de dNTP (0,2 mM), 0,75 μ L de MgCl₂ (1,5 mM), 0,3 μ L Taq Pol. (1U) (invitrogen), 2,5 μ L de buffer 1x, 15,95 μ L de H₂O PCR y 3 μ L ADN muestra. La mezcla de la reacción que no presentaba ADN fue considerada como control

negativo. Tanto los controles positivos y negativos fueron incluidos en cada reacción de PCR.

Los iniciadores empleados en la caracterización fueron los genes VC O1 (*V. cholerae* O1 – *Lps*), VC O139 (*V. cholerae* O139 – *Lps*), *ctxAB* (enterotoxina del cólera subunidad AB), Vc-m: 16S – 23S ARNr (especie de *V. cholerae*), además, del grupo de cebadores utilizados para amplificar el gen de la integrasa (*intI*). Las condiciones de la mezcla se muestran en la tabla 1.

Se realizó la estandarización de las condiciones de la PCR, siguiendo las instrucciones provistas para la Taq polimerasa comercial y de las condiciones que requieran los iniciadores utilizados y el tamaño esperado del fragmento a amplificar.

Electroforesis y visualización de los productos de PCR

Para realizar la electroforesis de los amplificados, se tomó 3 µL de los amplificones y 2 µL de buffer de carga, los cuales fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 1,5 % en buffer TAE 1x, que contenía 10 µL de *Safe View*. El voltaje empleado fue de 100 mV en un tiempo de 40 minutos. Finalmente, el gel se colocó con cuidado en el transilu-

minador para observar las bandas de ADN amplificadas y luego se fotografió. Adicionalmente, se agregó un marcador *GeneRuler*® para determinar el peso molecular de los amplicones.

Secuenciamiento de los productos de PCR del gen *intI*

Los amplicones obtenidos fueron enviados para su secuenciamiento en el INS. Se utilizó el método Sanger (Applied Biosystems Foster City, California, United States). Para ello se envió 40 µL de cada amplificado y 20 µL de cada *primer* a una concentración de 0,4 µM para el secuenciamiento de ambas hebras utilizando los iniciadores que se detallan en la tabla 1.

Análisis del secuenciamiento

Para establecer las relaciones evolutivas de los taxones se utilizó el método de Neighbor-Joining⁽¹⁸⁾. Las distancias evolutivas se calcularon usando el método de máxima verosimilitud compuesta⁽¹⁸⁾. La variación de la tasa entre sitios se modeló con una distribución gamma. Las posiciones de codón incluidas fueron 1^a+2^a+3^a+ no codificante. Se eliminaron todas las posiciones ambiguas para cada par de secuencias (opción de eliminación

por pares). Los análisis evolutivos se realizaron en MEGA11⁽¹⁹⁻²²⁾.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de Marcos. Las cepas fueron proporcionadas por el Laboratorio de Referencia Nacional de Bacteriología Clínica del Instituto Nacional de Salud y del Laboratorio de Microbiología Acuática y Aplicaciones Tecnológicas de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El estudio no involucró la participación de seres humanos, ni de animales de laboratorio.

RESULTADOS

Caracterización molecular

De 34 cepas evaluadas, 20 correspondieron al INS y 14 a la UNMSM. Las cepas fueron de origen clínico y ambiental, aisladas durante los años 1991 al 2019 (Tabla 2).

Todas las cepas evaluadas fueron identificadas correctamente utilizando los criterios taxonómicos para el género

Tabla 1. Iniciadores utilizados en la identificación de *Vibrio cholerae*, factores de virulencia y de la integrasa.

Iniciador	Secuencia	Gen blanco	Condiciones de la PCR			Tamaño del amplicón (pb)
			Desnaturalización	Alineamiento	Amplificación	
VCO1-F2 VCO1-R2	3' CAACAGAATAGACTCAAGAA 5' 5' TATCTTCTGATACTTTTCTAC 3'	VC O1				647
VCO139- F2 VCO139- R2	3' TTACCACTCTACATTGCC 5' 5' TATCTTCTGATACTTTTCTAC 3'	VC O139	94 °C 1 min	55 °C 1 min	2 °C 2 min	741
ctxAB-F ctxAB-R	3'CGGGCAGATTCTAGACCTCT'5 5'CGATGATCTTGGAGCATTCCCA 3'	ctxAB				982
ctxA-F ctxA-R	3'CGGGCAGATTCTAGACCTCT'5 5'CGATGATCTTGGAGCATTCCCA 3'	ctxA	94 °C 30 s	60 °C 30 s	72 °C 60 s	564
pVC-F2 pVC-mR1	3' TTAAGCSTTTTCRCTGAGAATG 5' 5' AGTCACTTAACCATACAACCCG 3'	Vc-m	94 °C 45 s	60 °C 45 s	72 °C 45 s	300
INT-IU INT-ID	5' GTTCGGTCAAGTTCTG 3' 5' GCCAACTTTCAGCACATG 3'	intI1	94 °C 60 s	58 °C 60 s	72 °C 60 s	923
Inti2F Inti2R	5' GCAAATGAAGTGCAACGC 3' 5' ACACGCTTGCTAACGATG 3'	intI2	94 °C 60 s	53 °C 60 s	72 °C 60 s	467
Inti3F Inti3R	5' AGTGGGTGGCGAATGAGTG 3' 5' TGTTCTTGATCGGCAGGTG 3'	intI3	94 °C 60 s	62 °C 60 s	72 °C 60 s	600
INT-4U INT-4D	5' GTGTTTCGCGAATTTATGC 3' 5' ACGGGATAATGGCTTAA 3'	intI4	94 °C 60 s	56 °C 60 s	72 °C 60 s	936

VC O1: *V. cholerae* O1 (*Lps*), VC O139: *V. cholerae* O139 (*Lps*), *ctxAB*: Enterotoxina del cólera subunidad AB, Vc-m: 16S- 23S ARNr (especie *V. cholerae*). Integrasas: IntI1, IntI2, IntI3, IntI4

Tabla 2. Caracterización molecular de cepas de *Vibrio cholerae* aisladas en los años 1991- 2019. Lima- Perú.

Código	Vc O1	Vc O139	Vcm	ctxAB	Origen	Serotipo	Año	Procedencia
C1	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C2	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C3	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C4	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C5	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C6	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C7	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	INS
C8	+	-	+	+	Clínico	FR	1992	INS
C9	+	-	+	+	Clínico	FR	1992	INS
C10	+	-	+	+	Clínico	FR	1992	INS
C11	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1993	INS
C12	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1994	INS
C13	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1995	INS
C14	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	INS
C15	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C16	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C17	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C18	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C19	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C20	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C21	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C22	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	UNMSM
C23	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	UNMSM
C24	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	UNMSM
C25	+	-	+	+	Clínico	Inaba	1991	UNMSM
C26	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C27	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C28	+	-	+	+	Clínico	Ogawa	1998	UNMSM
C29	-	-	+	-	Clínico	-	2015	INS
C30	-	-	+	-	Clínico	-	2015	INS
C31	-	-	+	-	Ambiental	-	2018	INS
C32	-	-	+	-	Ambiental	-	2018	INS
C33	-	-	+	-	Ambiental	-	2019	INS
C34	-	-	+	-	Ambiental	-	2019	INS
	82,4 %	0	100 %	82,4%				

VC O1: *V. cholerae* O1 (Lps), VC O139: *V. cholerae* O139 (Lps), ctxAB: Enterotoxina del cólera subunidad AB, Vc-m: 16S- 23S ARNr (especie *V. cholerae*). FR: fase rugosa.

Vibrio y confirmadas por el equipo de espectrometría de masas MALDI-TOF (Bruker, Germany).

Resistencia a antimicrobianos

Todas las cepas evaluadas exhibieron sensibilidad de 100% (n = 34) para FEP, CTX, CAZ, CIP y CN. En términos de susceptibilidad intermedia, AMC y AMP presentaron valores de 11,8% (n = 4) y 8,8% (n = 3), respectivamente. Los demás antibióticos tuvieron sensibilidad intermedia inferiores al 6% (Tabla 3). Los antimicrobianos que exhibieron mayor resistencia fueron FZ^R, AMP^R y TE^R presentando 23,5% (n = 8), 26,5% (n = 9) y 11,8% (n = 4), respectivamente (Tabla 3).

En el presente estudio se establecieron 8 antibiogramas. Las cepas con código C19 y C16 fueron multiresistente a por lo menos cuatro antibióticos probados y corresponden a los antibiogramas I y II cada uno. Los códigos C14, C27 y C29 presentaron resistencia a tres antimicrobianos y pertenecen a los antibiogramas III, IV y V. Los aislados C21 y C28 fueron resistente a dos antibióticos (AMP^R, FZ^R) y corresponden al antibiograma VI (Tabla 4). Los

antibiogramas del I al VI pertenecieron a las cepas aisladas en el brote de 1998. El antibiograma VII (AMP^R) fue reportado para el aislado clínico C26 y los aislados ambientales C31 – C34.

Finalmente, se observaron 4 cepas con códigos C20, C22, C24 y C25 que pertenecen al antibiograma VIII (FZ^R), de los cuales el primero pertenece al año 1998 y las otras tres a 1991.

Presencia del gen *intI4*

El 88,2% (n = 30) de cepas de origen clínico de diferentes epidemias dieron positivo a la amplificación del gen *intI4* y el 11,8% (n = 4) de cepas de *V. cholerae* aisladas de origen ambiental no amplificó el gen de la integrasa 4 (Figura 1). Todas las cepas evaluadas que fueron positivas para *intI4* presentaron fragmentos de aproximadamente 950 pb a 1200 pb.

No se observaron amplificadas con fragmentos mayores a 1500 pb., tampoco se visualizaron amplificadas para *intI1*, *intI2* e *intI3*. Todos los amplificados se almacenaron en congelación para su posterior secuenciación.

Secuenciación del ADN

El árbol fue dibujado a escala, con longitudes de rama en las mismas unidades que las distancias evolutivas utilizadas para generar el árbol filogenético. Para el análisis de los datos se utilizó aleatoriamente la secuencia nucleotídica de 5 cepas evaluadas: C2 (IT4-2), C3 (IT4-3) aisladas en el año 1991, C14 (IT4-14), C18 (IT4-18) aisladas en el año 1998 y la cepa C29 (IT4-29) aislada en el año 2015. Con la finalidad de realizar un análisis comparativo se seleccionaron 109 integrasas de clase IV que han sido almacenadas en el GenBank del National Center for Biotechnology Information (NCBI).

El programa bioinformático utilizado para este análisis es el MEGA11, el cual desarrolló un árbol filogenético con un total de 114 secuencias. En el árbol filogenético para poder observar las relaciones evolutivas de los taxones se pueden apreciar dos grupos (Figura 2).

El grupo I con 72 (63,2 %) secuencias nucleotídicas en las que se encuentran las 5 cepas seleccionadas, con las 67 secuencias de integrasas de tipo IV encontradas en la base de datos GenBank

Tabla 3. Susceptibilidad de cepa de *V. cholerae* O1 de origen clínico aislados en los años 1991 al 2019.

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente	
	n	%	n	%	n	%
Ácido Nalidíxico (NA)	33	97,1	0	0,0	1	2,9
Amoxicilina-Ac. Clavulánico (AMC)	29	85,3	4	11,8	1	2,9
Ampicilina (AMP)	22	64,7	3	8,8	9	26,5
Azitromicina (AZM)	33	97,1	0	0,0	1	2,9
Cefepime (FEP)	34	100,0	0	0,0	0	0,0
Cefotaxime (CTX)	34	100,0	0	0,0	0	0,0
Ceftazidima (CAZ)	34	100,0	0	0,0	0	0,0
Ciprofloxacina (CIP)	34	100,0	0	0,0	0	0,0
Cloranfenicol (C)	33	97,1	0	0,0	1	2,9
Doxiciclina (DO)	32	94,1	0	0,0	2	5,9
Furazolidona (FZ)	26	76,5	0	0,0	8	23,5
Gentamicina (CN)	34	100,0	0	0,0	0	0,0
Imipenem (IPM)	32	94,1	2	5,9	0	0,0
Nitrofurantoina (F)	30	88,2	2	5,9	2	5,9
Tetraciclina (TE)	29	85,3	1	2,9	4	11,8
Trimetoprim/sulfametoxazol (SXT)	32	94,1	0	0,0	2	5,9

CLSI-M45.2016 (Clinical and Laboratory Standards Institute) ⁽¹⁷⁾

Tabla 4. Antibiotipos de resistencia en *Vibrio cholerae* O1 de origen clínico aislado en los años 1991 al 2019.

Antibiotipo	Espectro de resistencia	Cepas
I	AZM, DO, FZ, F, TE	C19
II	DO, FZ, F, TE	C16
III	AMC, Te, SXT	C14
IV	AMP, C, TE	C27
V	NA, AMP, SXT	C29
VI	AMP, FZ	C21, C28
VII	AMP	C26, C31 – C34
VIII	FZ	C20, C22, C24, C25
Total		16

Amoxicilina-acido clavulánico (AMC), ampicilina (AMP), azitromicina (AZM), cloranfenicol (C), doxiciclina (DO) 30 µg, furazolidona (FZ), nitrofurantoina (F), tetraciclina (Te) y trimetoprim/sulfametoxazol (SXT).

(Figura 1). Este grupo presenta alta homología que corresponden en la mayoría a *Vibrio cholerae* O1. En este primer grupo se observaron cinco secuencias de integrasas que pertenecen a *V. cholerae* O139 que corresponden a los códigos LT992489, LT992493, CP060095, CP072850 y KF680548, aisladas en Bangladesh, la India y Japón.

Además, se encontró una secuencia de integrasa que fue aislada de una cepa de *Vibrio cholerae* O37 reportada en 1965 en Checoslovaquia con código CP047306. Se encontró 5 secuencias reportadas en Perú aisladas en los años 1991 y 1992 con los códigos CP024868, CP047296, CP064351, CP047298 y CP072848. Dentro de este grupo, se puede encontrar una cepa aislada en el año 1937 en Indonesia con código CP001234 y otra aislada en el año 1954 en Egipto con código CP013320. Finalmente se observó secuencias de origen ambiental (alimentos) en este grupo, con códigos CP002556, CP013013, CP012997, CP036500 y CP053795.

En los grupos II y III con 34 (29,8 %) y 8 (7%) secuencias nucleotídicas, respectivamente, se observó diversidad de la integrasa 4 (Figura 1). En este grupo encontramos gran parte de especies de *V. cholerae* con serogrupos O5, O17, O27, O45, O51, O63, O77, O96, O102 y O207. Todas fueron aisladas de agua de mar, alimentos, calamar, camarón, entre otros. Dicho grupo presentó secuencias de *V. cholerae* de origen clínico, no se pudo observar cepas con serogrupo O1.

DISCUSIÓN

La incidencia del cólera en Perú manifestó una disminución notable en los últimos años, siendo el último brote epidémico importante el del año 1998. En la actualidad no se reportan casos de *Vibrio cholerae* O1 toxigénico de muestras clínicas. No obstante, en Haití han ocurrido dos grandes brotes epidémicos en los años 2010 y 2022⁽¹⁴⁾, aislándose algunas cepas *V. cholerae* multidrogoresistente, en consecuencia, el riesgo de una reemergencia del Cólera en Perú y las Américas está latente.

Con respecto a la identidad de la especie, se destaca la presencia de cepas en su mayoría con el serogrupo O1 (82,4 %), al igual que el gen de la toxina colérica CT. Con respecto a los serotipos, 11 fueron Inaba, 14 Ogawa, 2 no se les pudo determinar porque presentaban forma rugosa y 6 cepas se les clasificó como No O1/O139.

La resistencia a diversos fármacos plantea una amenaza global que va en aumento afectando la salud pública, el ecosistema, la producción y la seguridad alimentaria⁽²³⁾. Los ensayos realizados para evaluar la susceptibilidad a los antimicrobianos de uso clínico dieron como resultado un 100% de sensibilidad para quinolonas, cefalosporinas y aminoglucósidos. Estos antimicrobianos han demostrado tener buenos efectos bioquímicos y fisiológicos en todas las cepas evaluadas, las quinolonas son antibióticos cuya función es la de afectar el metabolismo o arquitectura del genoma^(24–26).

Los antimicrobianos que presentan valores elevados de sensibilidad como la azitromicina, cloranfenicol, trimetoprim/sulfametoxazol, doxiciclina, nitrofurantoina, amoxicilina – ácido clavulánico, y tetraciclina ya han sido utilizados desde hace años en el tratamiento del cólera con buenos resultados^(27,28).

Los antibióticos que exhibieron mayor resistencia antimicrobiana en el presente estudio fueron la ampicilina y furazolidona. Estos resultados también fueron reportados en otras investigaciones con cepas de *V. cholerae* de origen clínico y ambiental^(11,25,29), y en un análisis en Perú que encontró resistencia a ampicilina en cepas de *Vibrio* de origen ambiental⁽¹⁰⁾. Los hallazgos señalan que la resistencia a ampicilina estuvo presente en cepas aisladas de origen clínico como ambiental. Las investigaciones en áreas endémicas muestran altos valores de resistencia para este antibiótico⁽²⁵⁾.

Con respecto a los perfiles de resistencia a antimicrobianos, los antibiotipos I al VI corresponden a cepas que pertenecen al año 1998, y presentan resistencias a varios antibióticos. Los antibiotipos VI y VII incluyen a los antimicrobianos furazolidona y ampicilina, que como ya se ha mencionado, son los antimicrobianos que más resistencia han presentado.

La resistencia a los antimicrobianos en *Vibrio cholerae* en las últimas décadas se ha ido incrementando⁽²⁹⁻³¹⁾. Estudios previos señalan la sensibilidad a diferentes fármacos cuando apareció el brote epidémico en nuestro país en el año 1991⁽²⁸⁾. Posteriormente, nuestros hallazgos muestran una emergencia en la resistencia, especialmente luego del brote epidémico de 1998, explicado probablemente por las condiciones sociales imperantes y al evento climatológico el Niño que ocurrió entre 1997 y 1998, el cual fue considerado como extraordinario⁽³²⁾.

La resistencia a los antibióticos requiere de medidas coordinadas para evitar la aparición de cepas multirresistentes, esto es todo un desafío que requiere la participación no solo de investigadores, personal sanitario, población en general, sino también de organismos gubernamentales.

En cuanto a la búsqueda de genes de integrasa, encontramos la integrasa de

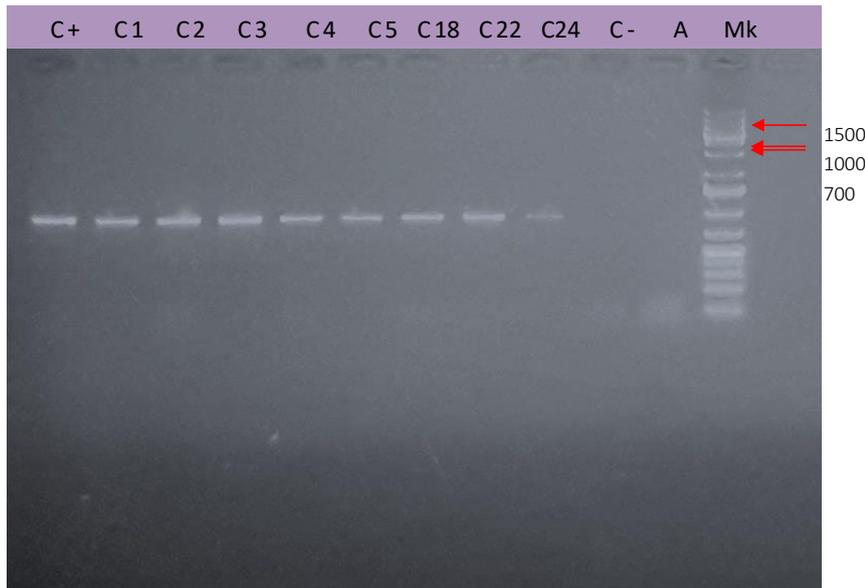


Figura 1. Cepas evaluadas para el super integrón aisladas en el año 1991 y 2019

C+: *Vibrio cholerae* O1, Mk: GeneRuler, A: *V. cholerae* origen ambiental.

clase 4 (*intI4*) en la mayoría de las cepas evaluadas (88,2%). El *intI4* estuvo presente en las cepas sensibles como en las resistentes. Investigaciones sobre la presencia del gen *intI4* en cepas de *Vibrio cholerae* de distintos serogrupos aisladas en diferentes años, sugieren que el gen *intI4* es ubicuo en la especie⁽³³⁻³⁶⁾.

La mayoría de las cepas que presentaban la *intI4* dieron un fragmento de aprox. 950 pb, que es el tamaño esperado para *intI4*. Sin embargo, una cepa con código C12 aislada el año 1994 y tres cepas con códigos C8, C9 y C10 procedentes del año 1992 (datos no mostrados) produjeron fragmentos de aprox. 1200 pb, que es 264 pb más grande del tamaño esperado. Lei Shi y col reportan integrón cromosomal o super Integrón (ICs) con tamaño de hasta 2200 pb, es decir con un 1,3 Kpb del tamaño esperado, esto fue explicado por la presencia de una secuencia de inserción IS1369 presente en el integrón⁽³⁵⁾.

Los 4 aislados de *Vibrio cholerae* de origen ambiental presentaron resistencia a ampicilina que es común en especies de *Vibrio* aisladas en ambientes acuáticos, causado por la presencia de un gen de β -lactamasa que se localiza en su genoma⁽³⁷⁾. Algunos investigadores reportan la presencia de los genes *intI1* e *intI2*, en

cepas de *Vibrio cholerae* multirresistentes de origen clínico y ambiental^(1-3, 38, 39).

Según los resultados obtenidos de la sensibilidad antimicrobiana, no se encontró una relación entre la resistencia y la presencia del *intI4*. Estos resultados coinciden con otras investigaciones, como la realizada en Perú con 170 cepas de Vibrios de origen ambiental multirresistentes a antibióticos. El estudio reportó la presencia de un ICs (integrón cromosomal) en una cepa de *Vibrio cholerae*, concluyendo que la resistencia a los antimicrobianos no está relacionada con la presencia de los integrones⁽¹⁰⁾.

Con respecto al análisis del secuenciamiento del gen integrasa de clase IV (*IntI4*), en el grupo I se pudo determinar la homología que existe entre las distintas secuencias nucleotídicas comparadas, el serogrupo predominante fue el O1. Este alto nivel de conservación de las secuencias se pudo observar también en cepas del serogrupo O139 y una cepa con serogrupo O37 (aislada en el año 1965), esto como consecuencia que estas plataformas de recombinación genética son elementos clave en la adaptación y evolución del genoma bacteriano⁽⁴⁰⁾. Es importante destacar que las cepas más antiguas utilizadas en el presente estudio y registradas en el GenBank fueron de los años 1937 y 1954,

casi al inicio de la era de los antibióticos. Así también lo demuestra un estudio realizado con cepas de *Vibrio metschnikovii* aisladas en 1888⁽⁴¹⁾, lo que se podría suponer que su aparición en el genoma bacteriano no es el resultado de un proceso exclusivamente de resistencia antimicrobiana.

Las secuencias analizadas en el presente estudio también tienen homología con 5 secuencias registradas en el GenBank que fueron aisladas de Perú en los años 1991 y 1992⁽⁴²⁾, lo que demuestra el elevado grado de conservación de estas integrasas en *Vibrio cholerae* O1.

Las secuencias clasificadas como grupo II y III exhibieron una diversidad para la integrasa de tipo IV, en este grupo se observa la presencia de *Vibrio no epidémicos* (*V. cholerae* No-O1/O139) que como ya se sabe presentan factores de virulencia que pueden generar brotes epidémicos^(10, 43). Las secuencias de vibrios considerados en este grupo fueron aisladas de ambientes acuáticos (especies marinas o dulceacuícolas) y clínicas. Estas secuencias han sido aisladas de cepas provenientes del continente asiático y de Estados Unidos. Las condiciones ambientales como la temperatura, la concentración de Na, el pH, la disponibilidad de nutrientes; inclusive la recombinación de genes presentes en integrones de arqueas podría desempeñar un papel fundamental en la evolución⁽⁴⁴⁾.

Los integrones todavía nos proporcionan mucha información sobre las estrategias para capturar genes exógenos de diferentes orígenes, todo esto con la finalidad de adaptarse a cualquier ambiente y prosperar en diferentes nichos ecológicos a través del tiempo. El *Vibrio cholerae* es una especie ampliamente estudiada, que todavía encierra muchos misterios en su genoma.

Las limitaciones del estudio incluyen el tiempo limitado para poder secuenciar más cepas de *Vibrio cholerae*. Además, en el caso de aquellas cepas de *V. cholerae* de origen ambiental que dieron negativo a la integrasa de tipo IV sería conveniente realizar un secuenciamiento de su genoma, debido a que unos integrones llevan secuencias de inserción (SI) que podría dificultar su reconocimiento por los iniciadores convencionales.

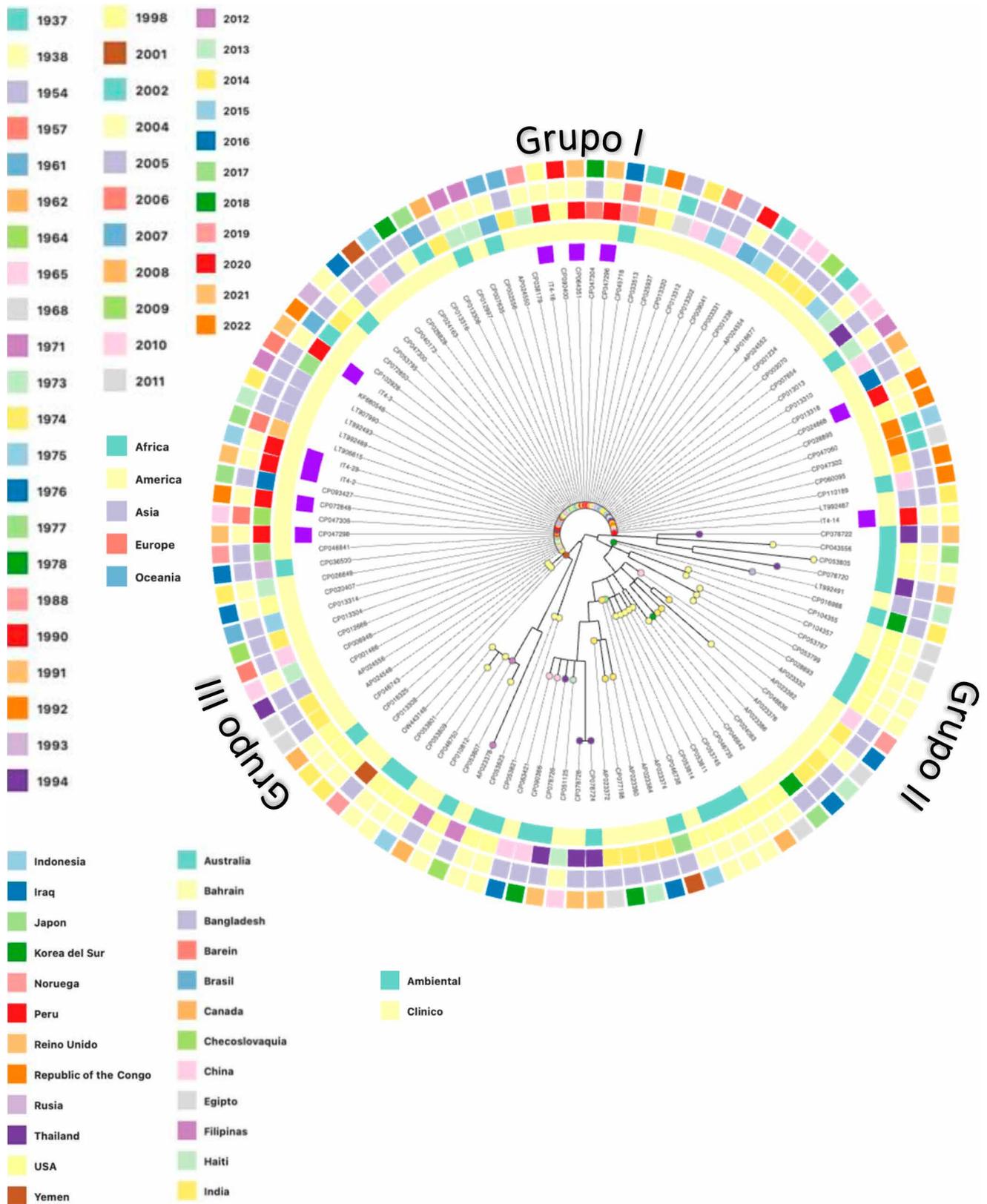


Figura 2. Filogenia de 114 secuencias las integrasas de tipo 4 de *Vibrio cholerae*. Se observa el grupo I que reúne las cinco secuencias evaluadas y las secuencias obtenidas del NCBI el serogrupo predominante es el O1, el grupo II y III que junta las secuencias de *V. cholerae* de otros serogrupos. Estas secuencias del género *Vibrio* fueron reportadas en el NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Concluimos que el gen integrasa de clase IV está presente, según nuestros resultados, en las cepas de *Vibrio cholerae* de origen clínico. Con respecto a las secuencias analizadas para la integrasa, estos presentaron una alta homología especialmente las que pertenecen al serogrupo O1. Finalmente, las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos nos demuestran un incremento de la resistencia para algunos antibióticos especialmente para ampicilina y furazolidona.

AGRADECIMIENTO

Al Mg. Manuel Ibarra Trujillo por su orientación y ayuda metodológica en el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wang R, Li J, Kan B. Sequences of a co-existing SXT element, a chromosomal integron (CI) and an IncA/C plasmid and their roles in multidrug resistance in a *Vibrio cholerae* O1 El Tor strain. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48(3):305–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.05.020
- Mala W, Kaewkes W, Tattawasart U, Wongwajana S, Faksri K, Chomvarin C. Sxt element, class 1 integron and multidrug-resistance genes of *Vibrio Cholerae* isolated from clinical and environmental sources in northeast Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. [Internet]. 2016 [citado el 26 de junio de 2024];47(5):957–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620801/>
- Fernández-Figueiras S, Alonso G. Plásmido conjugativo portador de integrón clase 1 responsable de la resistencia a los antibióticos en aislados de *Vibrio cholerae* O1 en Venezuela. *Rev. Inst Nac Hig* [Internet]. 2016 [citado el 26 de junio de 2024];47(1-2):43-60. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772016000100005&lng=es
- Lacotte Y, Ploy MC, Raheison S. Class 1 integrons are low-cost structures in *Escherichia coli*. *ISME J*. 2017 Jul 1;11(7):1535–44. Doi:10.1038/ismej.2017.38
- Ministerio de Salud. Cólera CIE 10: A00. 2006. [Internet]. Lima. Oficina general de epidemiología, MINSA; 2006 [citado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/buho/buho_colera.pdf
- Chen DQ, Jiang YT, Feng DH, Wen SX, Su DH, Yang L. Integron mediated bacterial resistance and virulence on clinical pathogens. *Microb Pathog*. 2018;114: 453–7. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.12.029
- Abana D, Gyamfi E, Dogbe M, Opoku G, Opore D, Boateng G, et al. Investigating the virulence genes and antibiotic susceptibility patterns of *Vibrio cholerae* O1 in environmental and clinical isolates in Accra, Ghana. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1). DOI: 10.1186/s12879-019-3714-z
- Marathe NP, Berglund F, Razavi M, Pal C, Dröge J, Samant S, et al. Sewage effluent from an Indian hospital harbor novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. *Microbiome*. 2019;7(1). DOI: 10.1186/s40168-019-0710-x
- Sabbagh P, Rajabnia M, Maali A, Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(2):136–42. DOI: 10.22038/ijbms.2020.48905.11208
- Sulca MA, Orozco R, Alvarado DE. Antimicrobial resistance not related to 1, 2, 3 integrons and Superintegron in *Vibrio* spp. isolated from seawater sample of Lima (Peru). *Mar Pollut Bull*. 2018;131:370–7. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2018.04.050
- Das B, Verma J, Kumar P, Ghosh A, Ramamurthy T. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms. *Vaccine*. 2020;38. A83–92. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.06.031
- Buongermino M, Österlund T, Eriksson KM, Backhaus T, Axelsson-Fisk M, Kristiansson E. A comprehensive survey of integron-associated genes presents in metagenomes. *BMC Genomics*. 2020; 21(1). DOI: 10.1186/s12864-020-06830-5
- Patel H, Wu Z-X, Chen Y, Bo L, Chen Z-S. Drug resistance: from bacteria to cancer. *Mol Biomed*. 2021;2(1). DOI: 10.1186/s43556-021-00041-4
- Rebaudet S, Moore S, Rossignol A, Bogreau H, Gaudart J, Normand AC, et al. Epidemiological and molecular forensics of cholera recurrence in Haiti. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–11. DOI: 10.1038/s41598-018-37706-0
- Farmer JJ, Michael Janda J. *Vibrionaceae*. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* Wiley;2015. p. 1-7. DOI: 10.1002/9781118960608.bfm00212
- Ministerio de Salud. Manual de Procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método disco difusión. 2002. [Internet] Lima: Instituto Nacional de Salud. MINSA; 2002. [citado el 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/417394/439893732843877347520191106-32001-1v6bak.pdf?v=1573077224>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria*. 2016. Diponible en: https://clsi.org/media/1450/m45ed3_sample.pdf
- Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol*. 1987;4(4):406–25. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454
- Tamura K, Nei M, Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. *Proc Natl Acad Sci*. 2004. DOI: 10.1073/pnas.0404206101
- Tamura K, Stecher G, Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol Biol Evol*. 2021;38(7):3022–7. DOI: 10.1093/molbev/msab120
- Stecher G, Tamura K, Kumar S. Molecular evolutionary genetics analysis (MEGA) for macOS. *Mol Biol Evol*. 2020;37(4):1237–9. DOI: 10.1093/molbev/msz312
- Felsenstein Joseph. Confidence Limits on Phylogenies_An Approach Using the Bootstrap. *Evolution* (N Y). 1985;39(4):783–91.DOI: 10.2307/2408678
- Gagetti P, Pasteran F, Ceriana P, Prieto M, Cipolla L, Tuduri E, et al. Evolución del desempeño de Laboratorios de Referencia de América Latina en la detección de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Pública*. 2020; 44:1. DOI: 10.26633/rpsp.2020.42
- Onohuean H, Agwu E, Nwodo UU. Systematic review and meta-analysis of environmental *Vibrio* species – antibiotic resistance. *Heliyon*. 2022;8(2020):11. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e08845
- Garberm SC, Chu TC, Yang P, Gainey M, Nasrin S, Kanekar S, et al. Clinical and socio-environmental determinants of multidrug-resistant *Vibrio cholerae* O1 in older children and adults in Bangladesh. *Int J Infect Dis*. 2021; 105:436–41. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.102
- Uddin ME, Akter T, Sultana P, Sultana P, Hasan MI, Lubna MA, et al. Isolation, Identification and Antimicrobial Susceptibility Profile Analysis of *Vibrio cholerae* O1 from Stool Samples of Bangladesh. *Adv Microbiol*. 2018; 08(03):188–96. DOI: 10.4236/aim.2018.83013
- Lloyd NA, Nazaret S, Barkay T. Genome-facilitated discovery of RND efflux pump-mediated resistance to cephalosporins in *Vibrio* spp. isolated from the mummichog fish gut. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;19: 294–300. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.05.006
- Bravo, N y Guillen, A. Reporte histórico: primer aislamiento de *Vibrio cholerae* serogrupo O1 biovar el tor serovar Inaba durante la epidemia de cólera en el Perú 1991. 2011. DOI: 10.1590/s1726-46342011000100021
- Gupta P, Modgil V, Kant V, Kaur H, Narayan C, Mahindroo J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in clinical isolates of *Vibrio cholerae* over a decade (2002–2016). *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(1):24–9. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2021.11.008
- Gladkikh AS, Feranchuk SI, Ponomareva AS, Bochalgin NO, Mironova L V. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated during cholera complications in Siberia and the Far East of Russia. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;78. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104096
- Eziyenli DS, Ogbonna DN, Peekate LP. Antibiogram of Putative Bacterial Pathogens Isolated from Some Water Bodies in Rivers State, Nigeria. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2022; 11(1):93–103. DOI: 10.20546/ijcmas.2022.1101.012
- Ramírez IJ, Lee J. Deconstructing the spatial effects of El Niño and vulnerability on cholera rates in Peru: Wavelet and GIS analyses. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2022;40. DOI: 10.1016/j.sste.2021.100474
- Fonseca É, Vicente AC. Integron Functionality and Genome Innovation: An Update on the Subtle and Smart Strategy of Integrase and Gene Cassette Expression Regulation. Vol. 10, *Microorganisms*. MDPI; 2022;10(2) DOI: 10.3390/microorganisms10020224
- Boyd EF, Carpenter M.R, Chowdhury. N, Cohen AL, Haines-Menges BL, Kalburge SS, et al. Post genomic analysis of the evolutionary history and innovations of the family *Vibrionaceae*. *Microbiol Spectr*. 2015;3(5):10.1128/microbiolspec.VE-0009-2014. DOI: 10.1128/microbiolspec.VE-0009-2014
- Shi L, Fujihara K, Sato T, Ito H, Garg P, Chakrabarty R, et al. Distribution and characterization of integrons in various serogroups of *Vibrio cholerae* strains isolated from diarrhoeal patients between 1992 and 2000 in Kolkata, India. *J Med Microbiol*.

- 2006; 55(5):575–83. DOI: 10.1099/jmm.0.46339-0
36. Akrami F, Rajabnia M, Pourmajaf A. Resistance integrons; A mini review. Vol. 10, Caspian Journal of Internal Medicine. Babol University of Medical Sciences; 2019. p. 370–6. DOI: 10.22088/cjim.10.4.370
37. Aguirre LE, Sánchez-Suárez HA, Ordínola-Zapata A. Resistencia antibiótica en *Vibrio* spp aislados de camarón blanco *Litopenaeus vannamei*. Alternativas de tratamiento con extractos de *Azadirachta indica* y *Origanum vulgare*. Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú. 2021;32(4). DOI: 10.15381/rivep.v32i4.19386
38. Gong L, Yu P, Zheng H, Gu W, He W, Tang Y, et al. Comparative genomics for non-O1/O139 *Vibrio cholerae* isolates recovered from the Yangtze River Estuary versus *V. cholerae* representative isolates from serogroup O1. Molecular Genetics and Genomics. 2019; 294(2):417–30. DOI: 10.1007/s00438-018-1514-6
39. De Sá LLC, da Fonseca ÉL, Pellegrini M, Freitas F, Loureiro ECB, Vicente ACP. Occurrence and composition of class 1 and class 2 integrons in clinical and environmental O1 and non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains from the Brazilian Amazon. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010; 105(2):229–32. DOI: 10.1590/s0074-02762010000200021
40. Ghaly TM, Gillings MR, Penesyan A, Qi Q, Rajabal V, Tetu SG. The natural history of integrons. Microorganisms. 2021;9(11):1-12. DOI: 10.3390/microorganisms9112212
41. Mazel D, Dychinco B, Webb VA, Davies J. A Distinctive Class of Integron in the *Vibrio cholerae* Genome. Science. 1998;280(5363):605–8. DOI: 10.1126/science.280.5363.605
42. National Center for Biotechnology Information. NCBI. 2023 [citado el 20 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=CP047298>
43. Motta JC, Forero C, Arango Á, Hernández-Linares I, Sánchez M. Bacteriemia por *Vibrio cholerae* (no-O1/no O139): reporte de caso. Acta Medica Perú. 2020;37(3). DOI: 10.35663/amp.2020.373.993
44. Ghaly TM, Tetu SG, Penesyan A, Qi Q, Rajabal V, Gillings MR. Discovery of integrons in Archaea: platforms for cross-domain gene transfer. bioRxiv. 2022.8(46) DOI: 10.1126/sciadv.abq6376

Expresión de citoquinas y receptores de migración y maduración en células dendríticas expuestas a modelo tumoral de hepatocarcinoma

Expression of cytokines and migration and maturation receptors in dendritic cells exposed to a hepatocarcinoma tumor model

Stefany Fiorella Infante Varillas ^{1,a}, Fabio Marcelo Reategui Díaz ^{1,b}

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

^a Magíster en investigación biomédica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3067-233X>

^b Estudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5740-1898>

An Fac med. 2024;85(2):156-162. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.25425>.

Correspondencia:

Stefany Fiorella Infante Varillas
stefany.infante@udep.edu.pe

Recibido: 11 de diciembre 2023

Aprobado: 27 de abril 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en este estudio.

Fuente de financiamiento: El proyecto fue financiado por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Piura (Proyecto código PI2003).

Contribuciones de autoría: SFIV participó en la conceptualización de la idea de investigación, metodología, investigación, análisis de datos obtenidos a partir de los experimentos, administración del proyecto, redacción y aprobación de la versión final. FMRD participó en ejecución metodológica, análisis de datos y aportes en la redacción.

Citar como: Infante S, Reategui F. Expresión de citoquinas y receptores de migración y maduración en células dendríticas expuestas a modelo tumoral de hepatocarcinoma. *An Fac med.* 2024;85(2):156-162. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.25425>.

Resumen

Introducción. Las células dendríticas (CD) desempeñan un papel clave en la presentación antigénica y la activación de linfocitos T, pero su función puede ser modulada por el microambiente tumoral, lo que afecta la respuesta inmunitaria antitumoral. Este estudio se centra en la interacción entre las CD y el hepatocarcinoma (HCC), explorando cómo el entorno tumoral influye en la actividad de las CD. **Objetivo.** Evaluar la variación en la actividad de las CD en respuesta a la expresión de citoquinas proinflamatorias, IL-10 y receptores CXCR4 y CCR7 en un modelo murino de hepatocarcinoma (PM299L). **Métodos.** Se realizaron ensayos in vitro cocultivando CD murinas y una línea tumoral murina de HCC. Se evaluó la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-12, IL-6, IL-1 β , TNF- α), inmunosupresora (IL-10) y receptores asociados a migración y maduración (CXCR4 y CCR7) mediante Qpcr a las 24, 48 y 72 horas. Los ensayos se repitieron tres veces. **Resultados.** Las CD expuestas al entorno tumoral de HCC mostraron una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y IL-10 en comparación al grupo control. Además, se observó una expresión elevada de receptores CXCR4 y CCR7 en las CD expuestas al HCC. Estos cambios en la expresión de genes ocurrieron en un período de 72 horas de cocultivo. **Conclusión.** La actividad de las CD se ve influenciada por el entorno tumoral de HCC y el tiempo de interacción, lo que modula su función proinflamatoria y de presentación antigénica. Estos hallazgos destacan la importancia de comprender la dinámica de la respuesta inmunitaria en el hepatocarcinoma.

Palabras clave: Células Dendríticas; Citoquinas; Técnicas de Cocultivo; Expresión Génica; Neoplasias Hepáticas (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Dendritic cells (DCs) play a key role in antigen presentation and T cell activation, but their function can be modulated by the tumor microenvironment, affecting the antitumor immune response. This study focuses on the interaction between DCs and hepatocellular carcinoma (HCC), exploring how the tumor environment influences DC activity. **Objective.** To evaluate the variation in DC activity in response to the expression of proinflammatory cytokines, IL-10 and CXCR4 and CCR7 receptors in a murine model of hepatocellular carcinoma (PM299L). **Methods.** In vitro assays were performed co-culturing murine DCs and HCC tumor line. The expression of proinflammatory cytokines (IL-12, IL-6, IL-1 β , TNF- α), immunosuppressive (IL-10) and receptors associated with migration and maturation (CXCR4 and CCR7) was evaluated by Qpcr at 24, 48 and 72 hours. The tests were repeated three times. **Results.** DCs exposed to the HCC tumor environment showed increased expression of proinflammatory cytokines and IL-10 compared to the control group. Furthermore, elevated expression of CXCR4 and CCR7 receptors will be observed in DCs exposed to HCC. These changes in gene expression occurred within a 72-h period of coculture. **Conclusion.** DC activity is influenced by HCC tumor environment and interaction time, which modulates their proinflammatory and antigen presentation function. These findings highlight the importance of understanding the dynamics of the immune response in hepatocarcinoma.

Keywords: Dendritic Cells; Cytokines; Coculture Techniques; Gene Expression; Liver Neoplasms (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las células dendríticas (CD) son consideradas presentadoras profesionales de antígenos, pues reconocen, capturan, procesan y presentan los antígenos a los linfocitos T (LT) para inducir su activación^(1,2). Las CD al ser estimuladas por citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- α) o por ligandos de CD40 —expresado en el LT CD4+—, se activan y expresan un perfil de maduración (CD80, CD86, CD54). A su vez, modifican su patrón de expresión perdiendo los receptores CCR1 y CCR5, y expresando CCR7 y CXCR4 permitiéndoles migrar a los órganos linfoides secundarios^(3,4).

Las CD reclutadas al entorno tumoral pueden verse afectadas en su maduración, diferenciación y presentación antigénica resultando en CD tolerogénicas o inmunosupresoras^(5,6), de esta manera contribuyen al crecimiento y diseminación tumoral⁽⁷⁾. En el microambiente tumoral, las señales estimuladoras y supresoras condicionan la capacidad funcional y fenotipo de las CD⁽⁸⁾. Se ha demostrado el efecto del microambiente tumoral sobre un fenotipo polarizado de CD reguladoras protumorales en exposición a un modelo murino de cáncer del pulmón⁽⁹⁾. Además, se ha descrito variación en los niveles de secreción de citoquinas proinflamatorias e inmunosupresoras cuando son expuestas a entornos tumorales^(10,11), como la producción de VEGF, IL-6, IL-10 que conducen a la inhibición de la maduración y activación de CD *in vitro*⁽¹²⁾. Por otro lado, se ha identificado la expresión de IL-10 en entornos tumorales como melanoma, mieloma múltiple, cáncer de pulmón que han contribuido a la proliferación tumoral^(8,9).

Las CD son versátiles en su función durante el proceso de maduración, presentación antigénica y posterior activación de linfocitos T, y como se ha descrito, su funcionalidad varía según las señales a las que se encuentran expuestas en el entorno y según el tipo tumoral. Sin embargo, este fenómeno requiere de más estudios y descripción de los mecanismos involucrados. Los resultados de estos estudios podrían ayudar a mejorar la eficacia en la respuesta antitumoral de las CD⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por lo descrito,

nuestro objetivo fue evaluar la variación en la actividad de las CD en función a la secreción de citoquinas proinflamatorias, inmunosupresora y de la expresión de CXCR4 Y CCR7 frente a un entorno tumoral de células hepatocarcinoma (HCC, por sus siglas en inglés).

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental según las etapas que se muestran en la figura 1. Los ensayos *in vitro* se realizaron con CD extraídas de ratón y una línea tumoral murina de hepatocarcinoma. Los ensayos se realizaron tres veces y por triplicado. El experimento fue realizado en el laboratorio de investigación: Cultivo Celular, Inmunología y Biología Celular, de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Piura, Lima-Perú, y en el Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra, España, entre enero y mayo del año 2022.

Línea celular murina de hepatocarcinoma

La línea murina tumoral de HCC: PM299L (MYC^{oe}-LucOS CTNNB1^{deltaNT}) fue generada simultáneamente mediante la

sobreexpresión constitutiva del oncogén c-Myc y el noqueo del anti-oncogén Tp53, El procedimiento consistió en la inyección hidrodinámica de los plásmidos: pT3-EF1a-Myc o pT3-EF1a-Myc-IRES-lucOS, px330-sg-p53 y CMV-SB13 en el lóbulo derecho del modelo murino generando. A partir de dichos tumores, se aislaron las líneas y se mantuvieron en cultivo⁽¹⁶⁾.

Para los ensayos de este estudio, la línea tumoral murina descrita fue donada por Ruiz de Galarreta y colaboradores (Tisch Cancer Institute, Precision Immunology Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA)⁽¹⁶⁾ y fue cultivada en medio RPMI-1640 con 10% Suero Bovino Fetal (SBF), 100 U/mL penicilina/estreptomocina (P4333, Sigma, St. Louis, MO, USA), 0,1% de 2-mercaptoetanol (Gibco, UK) manteniéndose en crecimiento celular y realizando pases cada 3 días.

Aislamiento de células dendríticas

A partir de muestras de fémur y tibia de ratones macho BALB/c de 5 semanas se extrajeron las médulas óseas en condiciones de esterilidad.

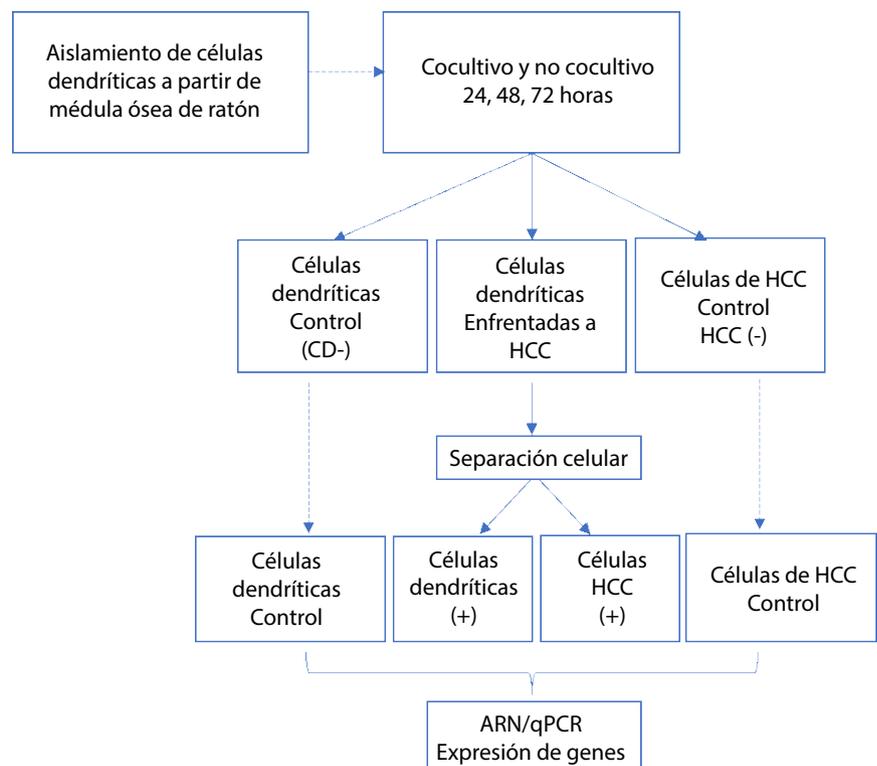


Figura 1. Diagrama del diseño del estudio experimental.

Se disgregaron en placas de cultivo celular con medio RPMI-1640 (Sigma, St. Louis, MO, USA). Se realizaron lavados mediante centrifugaciones (1800 rpm por 5 minutos a 4 °C) y se adicionó buffer de lisis para eritrocitos durante un 1 minuto con lavados consecutivos. Finalmente, se realizó un recuento celular y se sembraron en una densidad de $0,5 \times 10^6$ células/mL suplementado con 20 ng/mL de GM-CSF (SRP3201, Sigma, St. Louis, MO, USA) en placas de cultivo celular de 12 pocillos en 3 mL de medio RPMI-1640 con 10% Suero Bovino Fetal (SBF), 100 U/mL penicilina/estreptomycin (P4333, Sigma, St. Louis, MO, USA), 0,1% de 2-mercaptoetanol (Gibco, UK). A los 3 y 5 días fue realizado un cambio de medio de cultivo completo suplementado con 20 ng/mL GM-CSF. Al quinto día el volumen de renovación de medio fue de 2,5 mL. Al sexto día se utilizaron para realizar los cocultivos

Cocultivo de células dendríticas y línea tumoral de hepatocarcinoma

La línea tumoral fue cocultivada en una densidad de $0,5 \times 10^6$ células/pocillo en 500 μ L sobre las CD previamente cultivadas en placa de 12 pocillos (relación de cocultivo CD a línea tumoral fue 1:1). Se incubaron durante 24, 48 y 72 horas a 37° C con 5% de CO₂. A las 24 horas se recogieron las líneas celulares y se realizó una separación celular empleando kit de selección positiva CD11c+ MicroBeads (Life Technologies), siguiendo las especificaciones del fabricante. Mediante la separación celular MACS Dissociator (Miltenyi Biotec) se obtuvo una fracción positiva de células dendríticas y una fracción negativa con la línea tumoral. Se procedió de la misma manera para las incubaciones de 48 y 72 horas. Los cocultivos fueron realizados en pocillos por triplicado y cada ensayo se realizó tres veces.

Expresión de genes asociados a la maduración, activación y regulación de células dendríticas

Posterior a la separación celular se extrajo ARN empleando TRI Reagent (T9424, Invitrogen), se siguieron las especificaciones del protocolo hasta la cuantificación del ARN. Seguidamente, se realizó la reacción de retro-transcripción con

DNase, EDTA, DTT, RP, RNAsa Out, MMLV (Invitrogen). Finalmente, se realizó una qPCR (CFX96 Dx System-Bio-Rad) usando Syber-green dye (Applied Biosystems) para evaluar la expresión de los genes del perfil proinflamatorio: IL-12, IL-6, IL-1, TNF α ; citoquina inmunosupresora: IL-10; receptores de maduración y migración celular: CCR7, CXCR4.

Análisis estadístico

La comparación de las concentraciones de ARNm de las citoquinas y receptores expresados por las CD expuestas a las líneas tumorales versus las no expuestas fue realizada con la prueba U de Mann-Whitney. Esta prueba de hipótesis fue aplicada para las 24, 48 y 72 horas. Seguimos el mismo procedimiento para comparar las HCC cocultivadas versus no cocultivadas. Para comparar las concentraciones de las citoquinas y receptores en cada punto de tiempo (tres grupos: 24, 48 y 72 horas) aplicamos la prueba Kruskal-Wallis, y realizamos la comparación entre pares de puntos con la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. Se usó un nivel de significancia estadística del 5%. Los datos fueron analizados y los gráficos generados mediante el programa GraphPad Prism 9.5.0.

Consideraciones éticas

El desarrollo metodológico fue realizado en modelos celulares (línea celular murina de HCC y cultivo primario de células dendríticas). El estudio no involucró la participación de seres humanos, ni requirió experimentar con animales de laboratorio.

RESULTADOS

Perfil de expresión de citoquinas proinflamatorias

A las 24 y 48 horas las CD en presencia de un entorno tumoral de HCC expresaron una mayor concentración de ARNm de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) comparadas con las del grupo control (Figura 2). Las diferencias se mantuvieron significativas a las 72 horas, pero con una menor magnitud. La concentración de estas citoquinas mostró un incremento entre las 24 y 48 horas, pero

tuvieron una disminución marcada a las 72 horas; en el caso de la IL-6 los niveles llegaron a ser similares, y en la IL-12 y TNF- α los niveles fueron inferiores que el medido a las 24 horas (Material Suplementario S1).

Expresión de IL-10

La expresión de IL-10, tanto en CD y HCC expuestas en cocultivo, fue mayor en comparación con sus grupos controles, estas diferencias fueron observadas a las 24, 48 y 72 horas (Figura 3). Además, observamos un incremento significativo en los niveles de expresión desde las 24 hasta las 72 horas, especialmente, en las CD cocultivadas (Material Suplementario S2).

Expresión de receptores asociados a migración y maduración

Los niveles de expresión de los receptores CXCR4 y CCR7 de las CD expuestas a la línea tumoral fueron superiores comparados con aquellas no expuestas; sin embargo, la magnitud de dicha diferencia, aunque significativa, se fue reduciendo de las 24 a las 72 horas. Las HCC enfrentadas a las CD expresaron mayores niveles de CXCR4 y CCR7 comparadas con las HCC control, estas diferencias se incrementaron a mayor tiempo de cocultivo (Figura 4). Los niveles de CXCR4 y CCR7 en las CD expuestas disminuyeron en el transcurso del tiempo de cocultivo, mientras que en las HCC cocultivadas dichos niveles se incrementaron (Material Suplementario S3).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados revelan un perfil dinámico de expresión de citoquinas proinflamatorias, IL-10, y receptores asociados a migración y maduración en CD expuestas a un entorno tumoral de HCC durante diferentes periodos de tiempo. Estos hallazgos ofrecen una visión detallada de la interacción entre las CD y un entorno tumoral mostrando la complejidad de la respuesta inmunitaria en el contexto del HCC.

Los resultados mostraron un incremento significativo en la expresión del ARN mensajero (ARNm) de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) asociadas a la actividad inmunogénica y respuesta antitumoral, en las CD

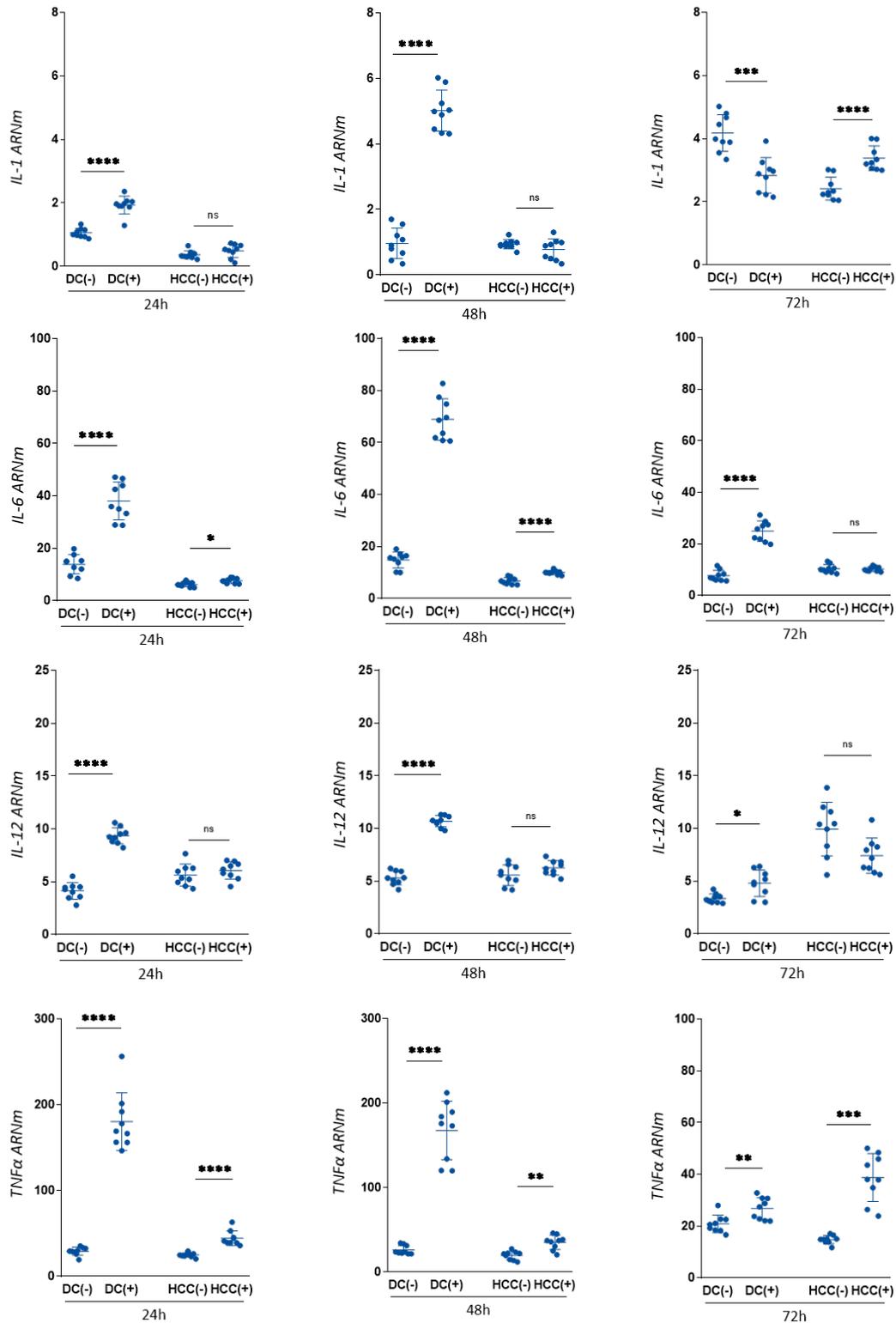


Figura 2. Expresión de IL-1, IL-6, IL-12, TNFα en células dendríticas (CD) enfrentadas a la línea tumoral de hepatocarcinoma (HCC) durante 24, 48 y 72 horas de exposición.

CD (-): Células dendríticas control, sin exposición a la línea tumoral; CD (+): Células dendríticas expuestas a la línea tumoral; HCC (-): Línea tumoral control no cocultivada; HCC (+): línea tumoral tras cocultivo con CD. Niveles de expresión de genes normalizados por valores Ct del gen de histona. Los gráficos muestran valores de expresión relativa calculados usando el método $\Delta\Delta Ct$.

ns: $p \geq 0,05$; * $0,01 \leq p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; prueba U de Mann-Whitney.

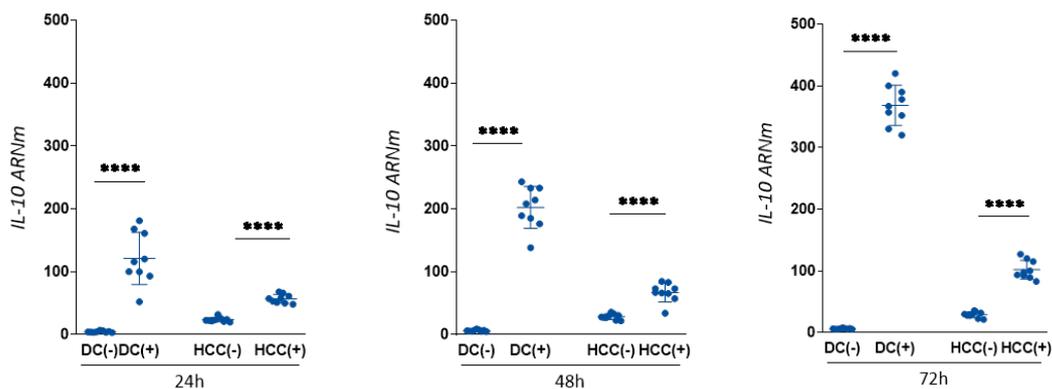


Figura 3. Expresión de IL-10 en células dendríticas (CD) enfrentadas a la línea tumoral de hepatocarcinoma (HCC) durante 24, 48 y 72 horas de exposición.

CD (-): Células dendríticas control, sin exposición a la línea tumoral; CD (+): Células dendríticas expuestas a la línea tumoral; HCC (-): Línea tumoral control no cocultivada; HCC (+): línea tumoral tras cocultivo con CD. Niveles de expresión de genes normalizados por valores Ct del gen de histona. Los gráficos muestran valores de expresión relativa calculados usando el método $\Delta\Delta Ct$. ns: $p \geq 0,05$; * $0,01 \leq p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; prueba U de Mann-Whitney.

expuestas al entorno tumoral en comparación al grupo control, especialmente a las 24 y 48 horas. Estos resultados son consistentes con estudios previos que han medido la participación de estas citoquinas en la promoción de la inflamación y la modulación de la respuesta inmunitaria en el contexto del cáncer. Estudios previos han demostrado que las CD pulgadas con antígenos asociados al tumor o lisados tumorales produjeron citoquinas con capacidad inflamatorias⁽¹⁷⁾, y que las CD expuestas a modelos tumorales de melanoma y cáncer colorrectal produjeron niveles altos IL-12, IL-6, TNF- α ⁽¹⁸⁾. Así mismo, se sabe que la expresión de IL-6 y TNF- α pueden promover la progresión tumoral y la angiogénesis en el HCC⁽¹⁹⁾.

Un hallazgo resaltante en nuestro estudio fue la notoria disminución de las mismas citoquinas a las 72 horas de exposición, con la posibilidad de una disminución de la respuesta funcional de las CD. Estudios en modelos murinos de HCC a los cuáles se les inoculó CD intratumoralmente, reportaron incremento en la inmunestimulación mediante el aumento de las moléculas de activación y maduración como CD80 y CD86⁽²⁰⁾. Con ello, los resultados sugieren que el entorno tumoral conduce a la expresión de citoquinas proinflamatorias por parte de las CD contribuyendo a la actividad antitumoral,

sin embargo, en nuestro estudio, a mayor tiempo de exposición, estos niveles disminuyen lo que indicaría que la actividad proinflamatoria se vería comprometida por una posible modulación de la actividad de las CD.

Respecto a la expresión de la IL-10 —citoquina relacionada con la actividad inmunosupresora—, nuestros resultados muestran un aumento significativo de su expresión a lo largo del tiempo de cocultivo (24, 48 y 72 horas), especialmente notable en las CD expuestas a la línea tumoral de HCC. Este resultado es relevante dado el conocido papel de IL-10 como un regulador clave de la respuesta inmunitaria, promoviendo la inmunosupresión en el microambiente tumoral. Nuestros resultados sugieren que las CD pueden contribuir a la generación de un microambiente inmunosupresor favoreciendo la progresión tumoral. Además, en la misma línea tumoral detectamos la expresión de la IL-10 especialmente a mayor tiempo de exposición, contribuyendo de esta manera a la inhibición de la respuesta antitumoral. Estos resultados guardan concordancia con el aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias durante las primeras horas, las cuales a mayor tiempo de exposición disminuyeron su expresión, en contraposición a la expresión de IL-10 durante las 24 a

72 horas. Estos resultados son coherentes con la literatura descrita sobre la disminución de la capacidad migratoria, presentación antigénica y activación de LT, en CD productoras de IL-10 en entornos tumorales⁽¹⁰⁾. La expresión de IL-10 por las CD, las induce —así mismas— a un perfil tolerogénico con capacidad de promover LT reguladores^(13,15,21).

En cuanto a la expresión de receptores asociados a migración y maduración, nuestros hallazgos indican que las CD expuestas a la línea tumoral de HCC expresaron niveles aumentados de CXCR4 y CCR7 en comparación con las no expuestas, aunque la magnitud de esta diferencia disminuyó con el tiempo de cocultivo de 48 y 72 horas. Este hallazgo sugiere que el tiempo de comunicación intercelular puede modular la expresión de receptores en células dendríticas, lo que potencialmente afecta su migración y función en el contexto del cáncer. Este resultado es consistente con estudios previos donde han observado que la exposición prolongada de las CD al microambiente tumoral resultaba en un aumento gradual en la expresión de CXCR4 y CCR7 en comparación con una exposición a corto plazo^(22,23).

Así mismo, encontramos una relación entre las CD células cocultivadas con niveles

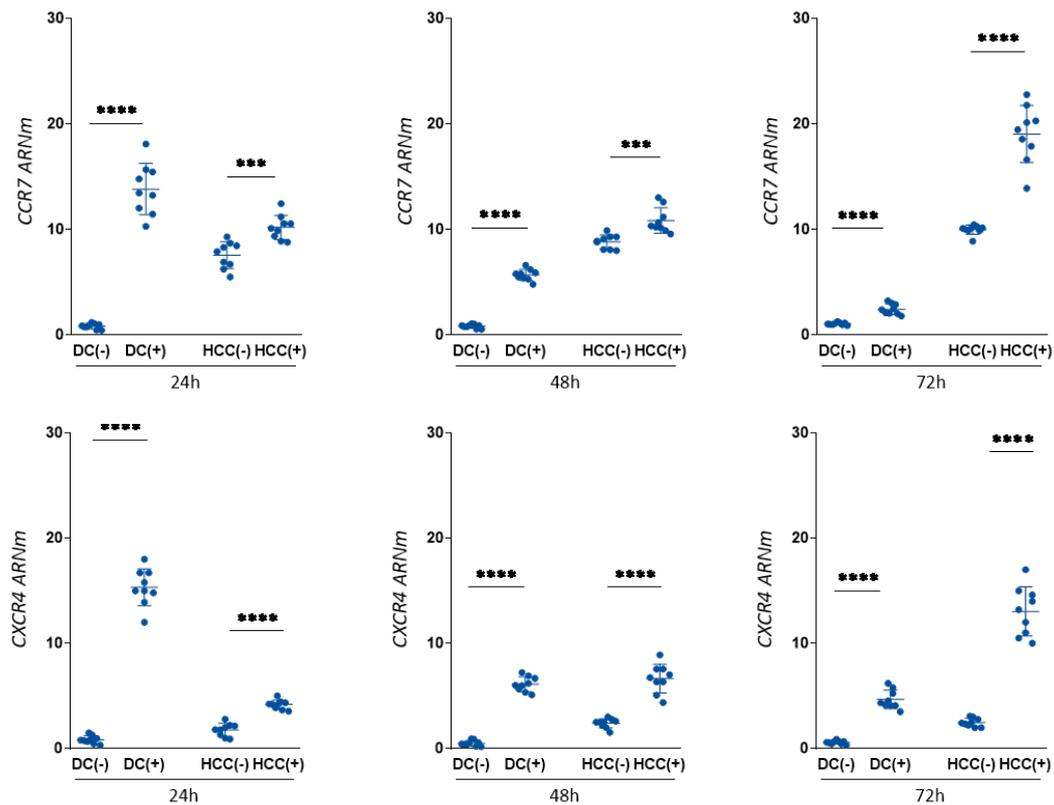


Figura 4. Expresión receptores CCR7 y CXCR4 en células dendríticas (CD) enfrentadas a la línea tumoral de hepatocarcinoma (HCC) durante 24, 48 y 72 horas de exposición.

CD (-): Células dendríticas control, sin exposición a la línea tumoral; CD (+): Células dendríticas expuestas a la línea tumoral; HCC (-): Línea tumoral control no cocultivada; HCC (+): línea tumoral tras cocultivo con CD. Niveles de expresión de genes normalizados por valores Ct del gen de histona. Los gráficos muestran valores de expresión relativa calculados usando el método $\Delta\Delta Ct$.

ns: $p \geq 0,05$; * $0,01 \leq p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; prueba U de Mann-Whitney.

altos de receptores CXCR4 y CCR7 a las 24 horas de exposición, luego los receptores CXCR4 y CCR7 decrecieron en su expresión a mayor tiempo de cocultivo, lo cual conduciría a una respuesta inmunitaria suprimida y mayor susceptibilidad al crecimiento tumoral. Por otro lado, el incremento de expresión de CXCR4 y CCR7 en líneas celulares tumorales está asociada con la capacidad metastásica, y la progresión tumoral en varios tipos de cáncer, incluido el hepatocarcinoma^(24,25). Estos receptores pueden promover la migración de las células tumorales hacia tejidos distantes que expresan sus ligandos, lo que facilita la diseminación del cáncer⁽²⁶⁾. Estudios en cáncer gástrico⁽²⁷⁾, de esófago⁽²⁸⁾, de mama, colorrectal y de próstata han evidenciado que la expresión aumentada de CXCR4 en las células tumo-

rales se correlacionaba con una mayor invasión, metástasis y peor pronóstico en estos cánceres⁽²⁹⁾.

Nuestros resultados son consistentes con los estudios previos, sin embargo, no se había reportado un incremento de la expresión de ambos receptores durante un periodo de observación mayor de 72 horas en modelos tumorales de hepatocarcinoma. Estos datos nos sugieren que la expresión de ambos receptores CXCR4 y CCR7 en modelos de HCC desempeñan un papel importante en la progresión y metástasis del cáncer de hígado, de modo que pueden ser de utilidad como marcadores de mal pronóstico de HCC.

A pesar de los reportes existentes; replicar y validar estos hallazgos en dife-

rentes condiciones experimentales y periodos de tiempo contribuye a fortalecer la evidencia y la comprensión de los mecanismos inmunológicos involucrados en la modulación de la actividad en CD y progresión tumoral del HCC. De tal manera, aunque los reportes previos hayan analizado la expresión de citoquinas proinflamatorias, IL-10 y receptores CXCR4 y CCR7, en células dendríticas expuestas a modelos tumorales, nuestro estudio ha considerado 3 tiempos de cocultivo de manera progresiva, no considerados previamente, lo que ha permitido una mayor comprensión sobre la caracterización temporal de la respuesta inmunitaria. Así mismo, el estudio ha empleado una línea tumoral de HCC que porta las más frecuentes mutaciones en la patogénesis

del HCC, este diseño experimental no ha sido empleado previamente en estudios sobre la modulación de CD.

Entre las limitaciones del estudio, en vista de tratarse de un estudio *in vitro* debemos considerar en la interpretación de resultados que el HCC es un tumor que se desarrolla a través de un lento proceso basado en fenómenos de inflamación crónica, por ende, el estudio sobre una línea tumoral de HCC —con procesos más rápidos—, no reflejan los eventos que ocurren en la patogenia del hepatocarcinoma. Sin embargo, hemos tratado de simular algunas de las particularidades inmunológicas del HCC, mediante la utilización de una línea que genera tumores con propiedades equivalentes a las observadas en seres humano. En concreto, la línea PM299L (MYC^{CoE}-LucOS CTNNB1^{deltaNT}) deriva de un HCC primario generado tras la administración hidrodinámica de plásmidos que codifican el oncogén Myc y una versión modificada activada de beta-catenina, rasgos frecuentes en HCC. Este modelo celular ha sido empleado en diversos estudios *in vitro* de HCC⁽¹⁶⁾. Por estos motivos, creemos que el modelo empleado ha permitido analizar los mecanismos de respuesta inmunológica de las CD.

Concluimos que la actividad de las CD se encuentra influenciada por el entorno tumoral de HCC y el tiempo de interacción. Esta exposición se expresa en la modulación de su función proinflamatoria, de presentación antigénica, maduración y activación. Los resultados obtenidos sugieren potenciales dianas terapéuticas, al observar un aumento significativo en la expresión de receptores y citoquinas supresoras. Basado en estos hallazgos es plausible plantear el desarrollo de terapias dirigidas a modular estas respuestas inmunitarias y mejorar la eficacia del tratamiento contra el cáncer de hígado.

AGRADECIMIENTO

A la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Piura, por la revisión del manuscrito y apoyo en el levantamiento de observaciones de los revisores del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(5):298-312. DOI: 10.1038/s41568-021-00339-z.
- Coillard A, Segura E. Antigen presentation by mouse monocyte-derived cells: Re-evaluating the concept of monocyte-derived dendritic cells. *Mol Immunol*. 2021;135:165-169. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.04.012.
- Korbecki J, Grochans S, Gutowska I, Barczak K, Baranowska-Bosiacka I. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of Receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 Ligands. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20):7619. DOI: 10.3390/ijms21207619.
- Gallego C, Vétillard M, Calmette J, Roriz M, Marin-Esteban V, Evrard M, et al. CXCR4 signaling controls dendritic cell location and activation at steady state and in inflammation. *Blood*. 2021; 137(20):2770-2784. DOI: 10.1182/blood.2020006675.
- Shurin GV, Ma Y, Shurin MR. Immunosuppressive mechanisms of regulatory dendritic cells in cancer. *Cancer Microenviron*. 2013; 6(2):159-67. DOI: 10.1007/s12307-013-0133-3.
- Vuckovic S, Clark GJ, Hart DN. Growth factors, cytokines and dendritic cell development. *Curr Pharm Des*. 2002;8(5):405-18. DOI: 10.2174/1381612023396023.
- Scarlett UK, Rutkowski MR, Rauwerdink AM, Fields J, Escovar-Fadul X, Baird J, et al. Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells. *J Exp Med*. 2012; 209(3):495-506. DOI: 10.1084/jem.20111413.
- Zong J, Keskinov AA, Shurin GV, Shurin MR. Tumor-derived factors modulating dendritic cell function. *Cancer Immunol Immunother*. 2016; 65(7):821-33. DOI: 10.1007/s00262-016-1820-y.
- Zhong H, Gutkin DW, Han B, Ma Y, Keskinov AA, Shurin MR, et al. Origin and pharmacological modulation of tumor-associated regulatory dendritic cells. *Int J Cancer*. 2014; 134(11):2633-45. DOI: 10.1002/ijc.28590.
- Llopiz D, Ruiz M, Silva L, Sarobe P. Enhancement of Antitumor Vaccination by Targeting Dendritic Cell-Related IL-10. *Front Immunol*. 2018; 9:1923. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01922.
- Sadeghzadeh M, Bornehdeli S, Mohahammadrezakhani H, Abolghasemi M, Poursaei E, Asadi M, et al. Dendritic cell therapy in cancer treatment; the state-of-the-art. *Life Sci*. 2020; 254:117580. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117580.
- Gardner A, Ruffell B. Dendritic Cells and Cancer Immunity. *Trends Immunol*. 2016; 37(12):855-865. DOI: 10.1016/j.it.2016.09.006.
- Llopiz D, Ruiz M, Villanueva L, Iglesias T, Silva L, Egea J, et al. Enhanced anti-tumor efficacy of checkpoint inhibitors in combination with the histone deacetylase inhibitor Belinostat in a murine hepatocellular carcinoma model. *Cancer Immunol Immunother*. 2019; 68(3):379-393. DOI: 10.1007/s00262-018-2285-0.
- Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(8):525-543. DOI: 10.1038/s41575-021-00433-0.
- Qiao J, Liu Z, Dong C, Luan Y, Zhang A, Moore C, et al. Targeting Tumors with IL-10 Prevents Dendritic Cell-Mediated CD8+ T Cell Apoptosis. *Cancer Cell*. 2019; 35(6):901-915.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.005.
- Ruiz de Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, Lindblad KE, Maier B, Sia D, et al. β -Catenin Activation Promotes Immune Escape and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discov*. 2019; 9(8):1124-1141. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0074.
- Guo J, Zhang Y, Qin Q, Chao N, Huang T, Chen C, et al. Dendritic cells modified by tumor associated antigen SMP30 have enhanced antitumor effect against mouse hepatocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Am J Transl Res*. 2022;14(8):5785-5799. DOI: 10.4251/ajtr.271100
- Rommel E, Terracciano L, Noppen C, Zajac P, Heberer M, Spagnoli GC, et al. Modulation of dendritic cell phenotype and mobility by tumor cells *in vitro*. *Hum Immunol*. 2001; 62(1):39-49. DOI: 10.1016/s0198-8859(00)00221-4.
- Li Y, Zhang D, Wang X, Yao X, Ye C, Zhang S, et al. Hypoxia-responsive miRNAs target argonaute 1 to promote angiogenesis. *J Clin Invest*. 2019; 123(3):1057-1067. DOI: 10.1172/JCI123450.
- Mishan MA, Ahmadiankia N, Bahrami AR. CXCR4 and CCR7: Two biological targets in targeted cancer therapy. *Cell Biol Int*. 2016; 40(9):955-67. DOI: 10.1002/cbin.10631.
- Cubillos-Ruiz J, R, Silberman, P. C., Rutkowski, M. R., Chopra, S., Perales-Puchalt, A., Song, M., et al. Innate immune sensing of cancer: Clues from an identified role for type I IFNs. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(9):1163-1173. DOI: 10.1007/s00262-017-2046-x.
- Chen, W., Kong, X., Zhang, F., & Gorkczyca, W. Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells. *Cell*. 2008; 133(6):1106-1117. DOI: 10.1016/j.cell.2008.04.043.
- Chen, Y., Ramjiawan, R. R., Reiberger, T., Ng, M. R., Hato, T., Huang, Y. et al. Myeloid-specific overexpression of CXCR4 impairs immune responses and host tumor resistance. *Cancer Immunol Res*. 2019; 7(1):141-154. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0349.
- Li, T., Zhong, J., Chen, Y., Qiu, X., Zhang, T., Ma, X., et al. CCR7 signaling promotes the invasion and migration of esophageal squamous cell carcinoma via MMP-9 pathway. *Scand J Gastroenterol*. 2020; 55(11):1313-1323. DOI: 10.1080/00365521.2020.1803240.
- Zhang, Q., Guo, Z., Ma, P., Wei, R., Fan, J., Zhan, Q, et al. Downregulation of CXCR4 inhibits proliferation, invasion, and migration of laryngeal squamous cell carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Oncol Res*. 2020; 28(4):409-418. DOI: 10.3727/096504020X15815487489757.
- Gonzalez-Carmona MA, Lukacs-Kornek V, Timmerman A, Shabani S, Kornek M, Vogt A, et al. CD40ligand-expressing dendritic cells induce regression of hepatocellular carcinoma by activating innate and acquired immunity *in vivo*. *Hepatology*. 2008; 48(1):157-68. DOI: 10.1002/hep.22296.
- Zhao J, Ou B, Han D, Wang P, Zong Y, Zhu C, et al. CXCR4 in gastric cancer prognosis: Meta-analysis. *Gene*. 2019; 703:24-32. DOI: 10.1016/j.gene.2019.01.045.
- Li Y, Cui L, Teng Y, Chen X, Xu J, Zhang Z. CXCR4 expression in esophageal cancer tissue and its relationship with lymph node metastasis. *Oncol Lett*. 2020; 20(5):217. DOI: 10.3892/ol.2020.12095.
- Domanska UM, Kruijzinga RC, Nagengast WB, Timmer-Bosscha H, Huls G, de Vries EG, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: No place to hide. *Eur J Cancer*. 2013; 49(1):219-230. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.005.

Variaciones *in vitro* de la actividad metabólica de los macrófagos frente a células tumorales de cáncer de pulmón y hepatocarcinoma

In vitro variations of the metabolic activity in macrophages against lung cancer and hepatocarcinoma tumor cells

Cesar A. Castillo ^{1,a}, Stephanie M. Gálvez-Fernández ^{1,b}, Paolo Wong-Chero ^{1,c}, Jorge De la Cruz-Oré ^{1,d}, Stefany F. Infante-Varillas ^{1,e}

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

^a Estudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8121-737X>

^b Estudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7803-943X>

^c Médico cirujano, magister en investigación traslacional. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7635-0347>

^d Médico cirujano, magister en bioestadística y economía de la salud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3353-9016>

^e Licenciada en biología, microbiología y parasitología, magister en investigación biomédica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3067-233X>

An Fac med. 2024;85(2):163-170./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.24804>.

Correspondencia:

Stephanie Michelle Gálvez Fernández

stephanie.galvez@alum.udep.edu.pe

Recibido: 20 de noviembre 2023

Aprobado: 18 de marzo 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en este estudio.

El presente estudio forma parte de la tesis: Castillo, C. y Gálvez, S. Descripción de la variación en la actividad metabólica de los macrófagos en el entorno tumoral [Tesis para optar el título de Médico Cirujano]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura; 2024.

Fuente de financiamiento: Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura.

Contribuciones de autoría: CC y SG participaron en la conceptualización de la idea de investigación y metodología, adquisición de fondos, investigación, curación y análisis de datos obtenidos a partir de los experimentos, administración del proyecto, validación de la replicabilidad del experimento, redacción del borrador original, y de la revisión y edición del manuscrito final. PW participó en la conceptualización de la idea de investigación, metodología, adquisición de fondos, análisis de datos obtenidos a partir de los experimentos, redacción del borrador original, y de la revisión y edición del manuscrito final. JDLC participó en la conceptualización de la idea de investigación, metodología, de la revisión y edición del manuscrito final. SI participó en la conceptualización de la idea de investigación y metodología, investigación, provisión de recursos, supervisión, análisis de datos obtenidos a partir de los experimentos, administración del proyecto, redacción del borrador original, revisión y edición del manuscrito final.

Citar como: Castillo C, Gálvez-Fernández S, Wong-Chero P, De la Cruz-Oré J, Infante-Varillas S. Variaciones *in vitro* de la actividad metabólica de los macrófagos frente a células tumorales de cáncer de pulmón y hepatocarcinoma. *An Fac med.* 2024; 85(2):163-170. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.24804>.

Resumen

Introducción. La actividad metabólica determina el fenotipo de los macrófagos, el cual puede orientarse hacia la activación de mecanismos de defensa o la reparación de tejidos (plasticidad fenotípica). **Objetivos.** Evaluar el comportamiento de las principales enzimas involucradas en las vías metabólicas de producción de energía de macrófagos expuestos a dos entornos tumorales. **Métodos.** Estudio experimental *in vitro* que consistió en medir la actividad enzimática de hexoquinasa (HQN), lactato deshidrogenasa (LDH), isocitrato deshidrogenasa (IDH) y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P) mediante absorbancia en espectrofotometría, en macrófagos expuestos a células de cáncer de pulmón y hepatocarcinoma. Comparamos las medianas de actividad enzimática entre las líneas celulares aisladas y sus cocultivos (prueba de Kruskal-Wallis (H)) y las medianas de actividad enzimática entre cada cocultivo (prueba de U de Mann-Whitney). **Resultados.** La actividad enzimática de la LDH fue significativamente mayor en los macrófagos expuestos a células de hepatocarcinoma, a las 0 (H = 5,96, p = 0,03), 2 (H = 6,49, p = 0,01) y 6 horas (H = 7,20, p = 0,004). Por el contrario, la actividad enzimática de la IDH y la HQN en los cocultivos fue significativamente menor comparados con los monocultivos. La G6P tuvo menor actividad a partir de las 2 horas en los monocultivos de macrófagos vs los cocultivos con la línea de hepatocarcinoma. La actividad enzimática de LDH, IDH, G6P y HQN en macrófagos expuestos a células de cáncer de pulmón fue menor respecto a los macrófagos y células tumorales en monocultivo. **Conclusión.** La interacción entre macrófagos y células tumorales producen cambios en las formas de la utilización de la glucosa.

Palabras clave: Metabolismo; Enzimas; Activación de Macrófagos; Línea Celular Tumoral (Fuente: DeCs Bireme)

Abstract

Introduction. Metabolic activity determines the phenotype of macrophages, which can be oriented towards activation of defense mechanisms or tissue repair (phenotypic plasticity). **Objectives.** To evaluate the behavior of the main enzymes involved in the metabolic pathways of energy production in macrophages exposed to two tumor environments. **Methods.** *In vitro* experimental study that consisted of measuring the enzymatic activity of hexokinase (HQN), lactate dehydrogenase (LDH), isocitrate dehydrogenase (IDH) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6P) by spectrophotometric absorbance in macrophages exposed to lung cancer and hepatocarcinoma cells. We compared the medians of enzyme activity between the isolated cell lines and their co-cultures (Kruskal-Wallis (H) test) and the medians of enzyme activity between each co-culture (Mann-Whitney U test). **Results.** The enzymatic activity of LDH was significantly higher in macrophages exposed to the hepatocellular carcinoma line, at 0 (H = 5.96, p = 0.03), 2 (H = 6.49, p = 0.01) and 6 hours (H = 7.20, p = 0.004). On the contrary, the enzymatic activity of IDH and HQN in cocultures was significantly lower compared to monocultures. The G6P had lower activity after 2 hours in macrophage monocultures compared to cocultures in the hepatocellular carcinoma line. The enzymatic activity of LDH, IDH, G6P and HQN in macrophages exposed to lung cancer cells was lower compared to macrophages and tumor cells in monoculture. **Conclusion:** The interaction between macrophages and tumor cells produces changes in the ways glucose is used.

Keywords: Metabolism; Enzymes; Macrophage Activation; Cell Line, Tumor (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los macrófagos son células del sistema inmune presentes en todos los tejidos que participan en la inflamación, reparación y homeostasis tisular⁽¹⁾. Poseen plasticidad fenotípica, es decir, la capacidad de cambiar de un fenotipo a otro en respuesta a los diferentes estímulos del entorno⁽²⁾. Han sido descritos dos tipos de fenotipos de macrófagos: el fenotipo M1, o clásicamente activado, realiza la presentación de antígenos, promueve la inflamación y contribuye con el reclutamiento de linfocitos T y de células natural killer; mientras que el fenotipo M2, o alternativamente activado, suprime las señales inflamatorias, la inmunidad adaptativa y promueve la cicatrización, angiogénesis y remodelación tisular⁽³⁾.

Los macrófagos que han polarizado hacia un fenotipo adquieren patrones metabólicos diferentes entre sí⁽⁴⁾. Los macrófagos M1 priorizan la síntesis de citoquinas y concentran la producción de ATP en la glicólisis aeróbica, a la vez, mantienen un potencial de membrana mitocondrial elevado⁽⁵⁾. Los macrófagos M2 priorizan la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa, así como la síntesis de metabolitos que son importantes para sus funciones de reparación tisular⁽⁶⁾.

En un entorno tumoral, el microambiente influye en la polarización del macrófago y viceversa⁽⁷⁾. Cuando el macrófago polariza hacia M1 contribuye con la eliminación tumoral mediante mecanismos de citotoxicidad, como la liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y óxido nitroso. Por el contrario, si el macrófago polariza a M2, éste produce citoquinas y metaloproteinasas que permiten la proliferación y diseminación tumoral⁽⁸⁾. Adicionalmente se ha descrito que estos macrófagos asociados a tumor (TAMs) promueven un entorno tumoral que inhibe la actividad terapéutica anti-neoplásica, generando resistencia, como se ha observado en tumores renales, de vejiga y pulmón tratados con quimioterapia^(9,10). Por todas estas razones, los macrófagos vienen siendo estudiados como un posible blanco terapéutico para la medicina personalizada en determinados tipos de cáncer⁽⁸⁾.

En ese contexto, resulta importante comprender cuáles son las diferentes variaciones metabólicas que sufren los macrófagos cuando están expuestas a las células tumorales. Este aspecto ha sido estudiado a través del análisis de la expresión de algunos mediadores, como interleucinas y proteínas de membrana⁽¹¹⁾; sin embargo, aún queda mucho por comprender acerca de la actividad de las enzimas de rutas metabólicas de la glucosa, lo que daría alternativas en la búsqueda de blancos terapéuticos. En el presente estudio comparamos *in vitro* la actividad de enzimas clave en la ruta metabólica de la glucosa en macrófagos cuando son expuestos a células de cáncer pulmonar de células no pequeñas y de hepatocarcinoma.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental *in vitro* en el «Laboratorio de Investigación: Cultivo celular, Inmunología y Biología molecular (CIB)» de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Piura, ubicado en la ciudad de Lima. Los experimentos fueron realizados entre el 2 de octubre al 5 de noviembre del 2022.

Líneas celulares

Se utilizaron macrófagos murinos ATCC Raw 264.7⁽¹²⁾, células de hepatocarcinoma PM229L con la vía de β -catenina sobreactivada, y línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) portadora de la inversión paracéntrica BL-EML4-ALK. Todas las líneas celulares fueron donadas por el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra (España).

Cada línea celular fue reconstituida en medio RPMI-1640 (Gibco) suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) y 100 μ g/ml de penicilina/estreptomomicina. Luego, cada línea fue subcultivada independientemente a 37°C con 5% de CO₂ hasta lograr una confluencia celular de 90% antes de realizar el pase a las placas de experimentación.

Monocultivos y cocultivos

Se realizaron monocultivos mediante la siembra de 1,0 x 10⁶ células/pocillo de los tres modelos celulares en microplacas de poliestireno de 96 pocillos (Corning™, Estados Unidos),

sobre un volumen final 50 μ L. Para los cocultivos de macrófagos y células tumorales (un primer cocultivo macrófago y EML4-ALK, y uno segundo de macrófago y PM299L) se siguió el modelo de cultivo directo según el protocolo descrito por Holt, D.⁽¹³⁾ sembrando 0,75 x 10⁶ células de Raw 264,7 (macrófagos) y 0,25 x 10⁶ células de HCC (PM299L) por pocillo con el mismo volumen final. Con la misma densidad celular se realizaron los cocultivos para la línea celular de CPCNP. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado.

Medición de actividad enzimática

Se emplearon kits comerciales para medir la actividad inicial y final de las enzimas clave de la glicólisis aeróbica: hexoquinasa (HQN, Hexokinase Colorimetric Assay Kit MAK091, Sigma-Aldrich, USA), la glicólisis anaerobia: lactato deshidrogenasa (LDH, Lactate Dehydrogenase Activity Assay Kit MAK066, Sigma-Aldrich, USA), el ciclo de Krebs: isocitrato deshidrogenasa (IDH, Isocitrate Dehydrogenase Activity Assay Kit MAK062, Sigma-Aldrich, USA) y la vía de las pentosas fosfato: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Assay Kit MAK015). La actividad enzimática fue medida en unidades catalíticas (U).

Se usó cada kit según las especificaciones del fabricante⁽¹⁴⁾. Las mediciones se hicieron por espectrofotometría (37°C, 450 nm) con capacidad de incubación (Thermo Scientific Multiskan, Estados Unidos).

Grupos de comparación

En el experimento para comparar la actividad enzimática del monocultivo de macrófago y en cocultivo con las células de hepatocarcinoma se tuvieron tres grupos: macrófagos (células Raw 264,7), línea tumoral PM299L y cocultivo macrófago-PM299L. En el experimento para el entorno tumoral de CPCNP los grupos fueron: macrófagos (células Raw 264,7), línea tumoral EML4-ALK y cocultivo macrófago-EML4-ALK.

La actividad enzimática en los grupos de comparación fue medida en cuatro puntos temporales: a las cero, dos, cuatro y seis horas. Estos puntos fueron definidos en función de los tiempos en el

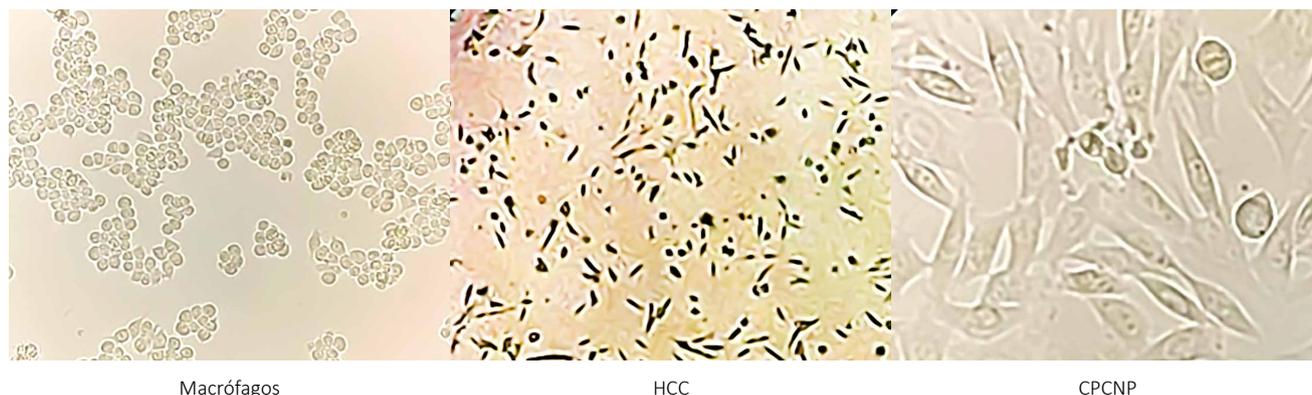


Figura 1. Monocultivos de líneas celulares de macrófagos, hepatocarcinoma (HCC) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Los macrófagos muestran una morfología redondeada, sin proyecciones citoplasmáticas y agrupadas en cúmulos pequeños. En contraste, las células de HCC y CPCNP muestran una morfología alargada y con espículas, teniendo más contacto estas últimas. La velocidad de crecimiento evaluada en los cultivos era evidentemente mayor en las células de HCC en comparación a las otras dos líneas.

cual los macrófagos cultivados se activan y derivan a M1 o M2. Para cada punto de observación se empleó toda la densidad celular de las líneas celulares contenida en cada pocillo. De esta manera, la medición de la actividad enzimática tuvo atributos de mediciones no pareadas. Además, en cada punto de observación se midió por triplicado la actividad enzimática en cada uno de los tres grupos.

Análisis estadístico

En vista que en cada punto de observación se obtuvo tres valores de actividad enzimática se utilizó la comparación de medianas entre tres grupos. Para ello aplicamos la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (estadístico H), este análisis fue realizado para las cuatro enzimas (LDH, IDH, G6P y HQN). Por el diseño del experimento no se consideró que los datos fueran pareados, por lo que el análisis fue realizado considerando grupos independientes. Además, realizamos la prueba de comparaciones múltiples de Dunn para identificar entre qué grupos hubo diferencias significativas.

Finalmente, para cada una de las cuatro enzimas se comparó la actividad enzimática de los cocultivos macrófago-EML4-ALK versus macrófago-PM299L, mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Este análisis fue realizado con los datos de las cero, dos, cuatro y seis horas. Su objetivo fue identificar si en alguno de los entornos tumorales la actividad me-

tabólica fue significativamente diferente y en que punto de observación.

Para todo el análisis se consideró un nivel de significancia estadística del 5%. El análisis fue realizado en el programa estadístico GraphPad Prism 10.0.2.

Aspectos éticos

Este estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de Piura número de expediente PREMED08202115.

RESULTADOS

La morfología celular de los cultivos fue la adecuada en todos los casos, consiguiendo una confluencia máxima a las seis horas (Figura 1).

Entorno tumoral del hepatocarcinoma

Al evaluar la actividad enzimática entre macrófagos, células de hepatocarcinoma y el cocultivo correspondiente, se encontró que para la enzima LDH hubo diferencias significativas entre las medianas de la actividad enzimática a las cero ($H = 5,96$, $p = 0,03$), dos ($H = 6,49$, $p = 0,01$) y seis horas de cultivo ($H = 7,20$, $p = 0,004$). A las dos y seis horas se encontró que la actividad enzimática de LDH fue superior en el cocultivo (Figura 2 – LDH).

Las enzimas IDH y la HQN tuvieron un comportamiento diferente. En los cocultivos mostraron menor actividad. Las medianas de la actividad enzimática de la IDH tuvieron diferencias significativas a las dos

($H = 5,96$, $p = 0,03$) y a las seis horas ($H = 5,96$, $p = 0,03$) (Figura 2 – IDH). En las medianas de la actividad de la HQN se encontró diferencias significativas a las cero ($H = 5,96$, $p = 0,03$), dos ($H = 7,20$, $p = 0,004$), cuatro ($H = 5,96$, $p = 0,03$) y seis horas ($H = 7,20$, $p = 0,004$). Se encontró que a las dos y seis horas la mediana de la actividad enzimática de la HQN en el cocultivo fue menor respecto a los monocultivos de macrófagos (Figura 2- HQN).

Entorno tumoral de cáncer de pulmón de células no pequeñas

Las medianas de la actividad enzimática de LDH, G6P y HQN fueron significativamente diferentes entre los monocultivos y el cocultivo en todos los puntos de observación. Respecto a IDH, se observó también diferencias de las medianas, a excepción de la observación a la hora cero (Figura 3).

En las pruebas de comparaciones múltiples de Dunn se encontró que las medianas de la actividad de IDH en los cocultivos fueron menores comparadas con los macrófagos en monocultivo, a las dos, cuatro y seis horas. La HQN también tuvo menor actividad enzimática en los cocultivos respecto al monocultivo de macrófagos en todos los puntos de observación. A nivel descriptivo, se observó a la hora cero, que la G6P tuvo una mediana mayor en el cocultivo respecto al monocultivo de macrófago; sin embargo, a las dos, cuatro y seis horas la actividad enzimática de la G6P fue menor en el monocultivo (Figura 3).

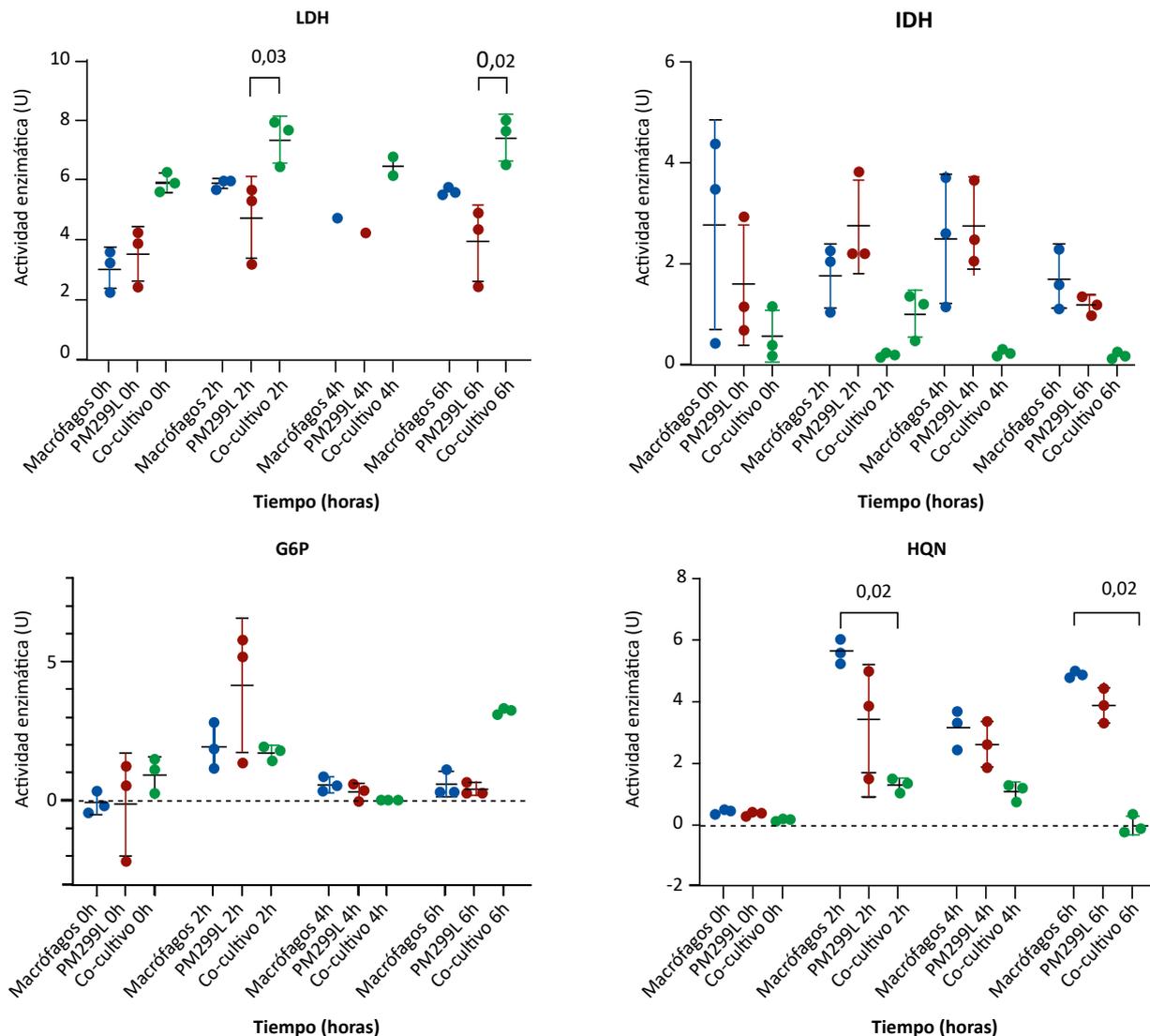


Figura 2. Actividad enzimática de lactato deshidrogenasa (LDH), isocitrato deshidrogenasa (IDH), glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6P) y hexoquinasa (HQN) en monocultivos y cocultivo de macrófagos con células tumorales de hepatocarcinoma.

Comparación de medianas en tres grupos independientes con prueba de Kruskal-Wallis (H). LDH: 0h H = 5,96, p = 0,03; 2h H = 6,49, p = 0,01; 4h H = 2,70, p = 0,50; 6h H = 7,20 p = 0,004. IDH: 0h H = 2,76, p = 0,30; 2h H = 5,96, p = 0,03; 4h H = 5,42, p = 0,07; 6h H = 5,96, p = 0,03. G6P: 0h H = 2,22; p = 0,38; 2h H = 1,07, p = 0,66; 4h H = 3,20, p = 0,25; 6h H = 5,60, p = 0,05. HQN: 0h H = 5,96, p = 0,03; 2h H = 7,20, p = 0,004; 4h H = 5,96, p = 0,03; 6h H = 7,20, p = 0,004. Los valores sobre el corchete representan el valor de p de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. Solo se muestran aquellos significativos (p < 0,05).

Entorno tumoral de ambos cocultivos

Cuando se comparó la actividad enzimática del LDH, IDH, G6P y HQN entre los dos cocultivos no hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 4). Sin embargo, a nivel descriptivo se observó que las medianas de la actividad enzimática de LDH fueron mayores en el cocultivo con células de hepatocarcinoma (0h: 5,89 en HCC versus 2,29 en CPCNP; 2h: 7,67 en HCC versus 1,81 en CPCNP; 4h: 6,49 en HCC versus 2,37 en CPCNP; 6h: 7,63 en HCC versus 2,28 en CPCNP).

DISCUSIÓN

Según nuestro estudio, la línea de macrófagos expuesta a un entorno tumoral de células de hepatocarcinoma tuvo mayores niveles de actividad enzimática para LDH comparado con el monocultivo de macrófagos y respecto al monocultivo de células de hepatocarcinoma. Este hallazgo no fue observado con la actividad enzimática de HQN e IDH; por el contrario, estas enzimas tuvieron una actividad disminuida en este

tipo de cocultivo. En los cocultivos de macrófagos expuestos a células de cáncer de pulmón de células no pequeñas, IDH, G6P y HQN tuvieron una menor actividad enzimática en los diferentes puntos de observación, comparados con los monocultivos (Figura 5).

Meiser *et al.* describieron en un subgrupo de macrófagos clásicamente activados con lipopolisacáridos, que los cambios inflamatorios en estas células incluyen un aumento de la actividad de

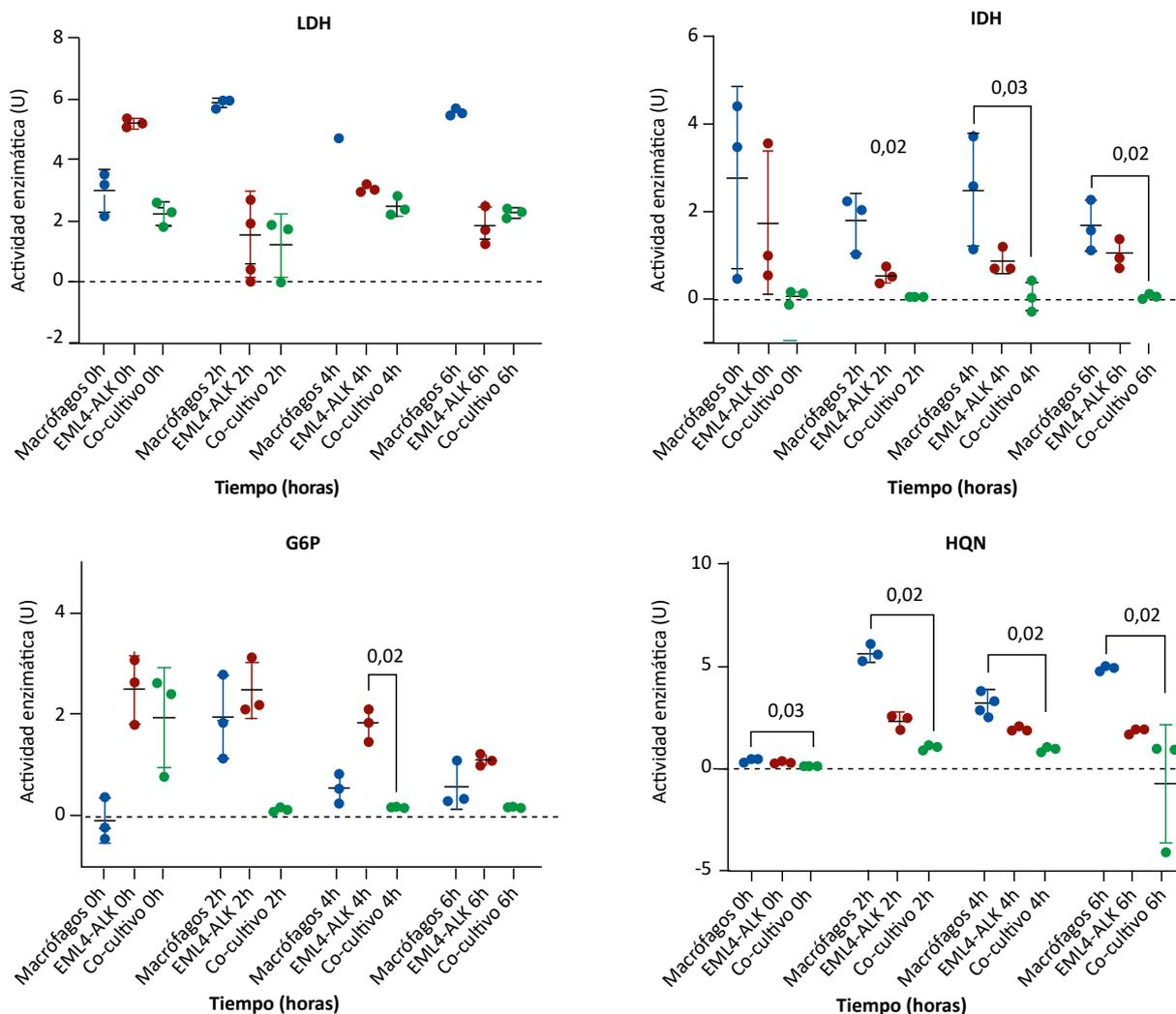


Figura 3. Actividad enzimática de lactato deshidrogenasa (LDH), isocitrato deshidrogenasa (IDH), glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6P) y hexoquinasa (HQN) en monocultivos y cocultivo de macrófagos con línea tumoral de cáncer de pulmón de células no pequeñas

Comparación de medianas en tres grupos independientes con prueba de Kruskal-Wallis (H). LDH: 0h H = 5,96, p = 0,03; 2h H = 5,60, p = 0,05; 4h H = 5,14, p = 0,04; 6h H = 5,60 p = 0,05. IDH: 0h H = 5,42, p = 0,07; 2h H = 7,20, p = 0,004; 4h H = 6,49, p=0,01; 6h H = 6,49, p = 0,01. G6P: 0h H = 5,96; p = 0,03; 2h H = 5,96, p = 0,03; 4h H = 7,20, p = 0,004; 6h H = 5,96, p = 0,03. HQN: 0h H = 6,49, p = 0,01; 2h H = 7,20, p = 0,004; 4h H = 7,20, p = 0,004, 6h H = 7,20, p = 0,004. Los valores encima del corchete representan el valor de p de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. Solo se muestran aquellos significativos (p < 0,05).

las vías glucolíticas con disminución de actividad de IDH y acumulación de itaconato⁽¹⁵⁾. Estos cambios suponen también que enzimas LDH y HQN deberían incrementarse para identificar correctamente al macrófago. Nuestro estudio observa un efecto similar para IDH en los cocultivos, ya que su actividad frente a ambos monocultivos parece ser menor. La evaluación de HQN en los cocultivos de ambas líneas tumorales fue menor respecto a los cultivos aislados. Por lo tanto, la actividad enzimática puede indicar un fenotipo clásicamente activado del macrófago. Esta información al con-

trastarse con lo encontrado por De Jesus *et al.* puede sugerir que los patrones de activación fenotípica caracterizados por actividad enzimática pueden ser equivalentes a estudios que caracterizan la expresión de proteínas⁽¹⁶⁾.

Yang *et al.* evaluaron la respuesta a la radioterapia en CPCNP midiendo la inhibición de la actividad de un subtipo de LDH. En su estudio la actividad basal *in vitro* se encontraba incrementada en comparación al tejido circundante, y sugieren que se debe al incremento de la vía glucolítica. Esta actividad le conferiría al tu-

mor una ventaja al disminuir la respuesta inmunológica incrementando las vías dependientes del factor inducido por hipoxia 1 (HIF-1)⁽¹⁷⁾. En nuestro estudio, la actividad de LDH en los cocultivos macrófago-EML4-ALK tiende a ser menor frente a los monocultivos, especialmente frente a la actividad en el monocultivo de macrófago.

En los cocultivos de macrófagos expuestos a entorno tumoral de CPCNP, la actividad enzimática de la IDH fue menor respecto a los monocultivos, siendo esta diferencia significativa respecto a los macrófagos en monocultivo. Nuestros

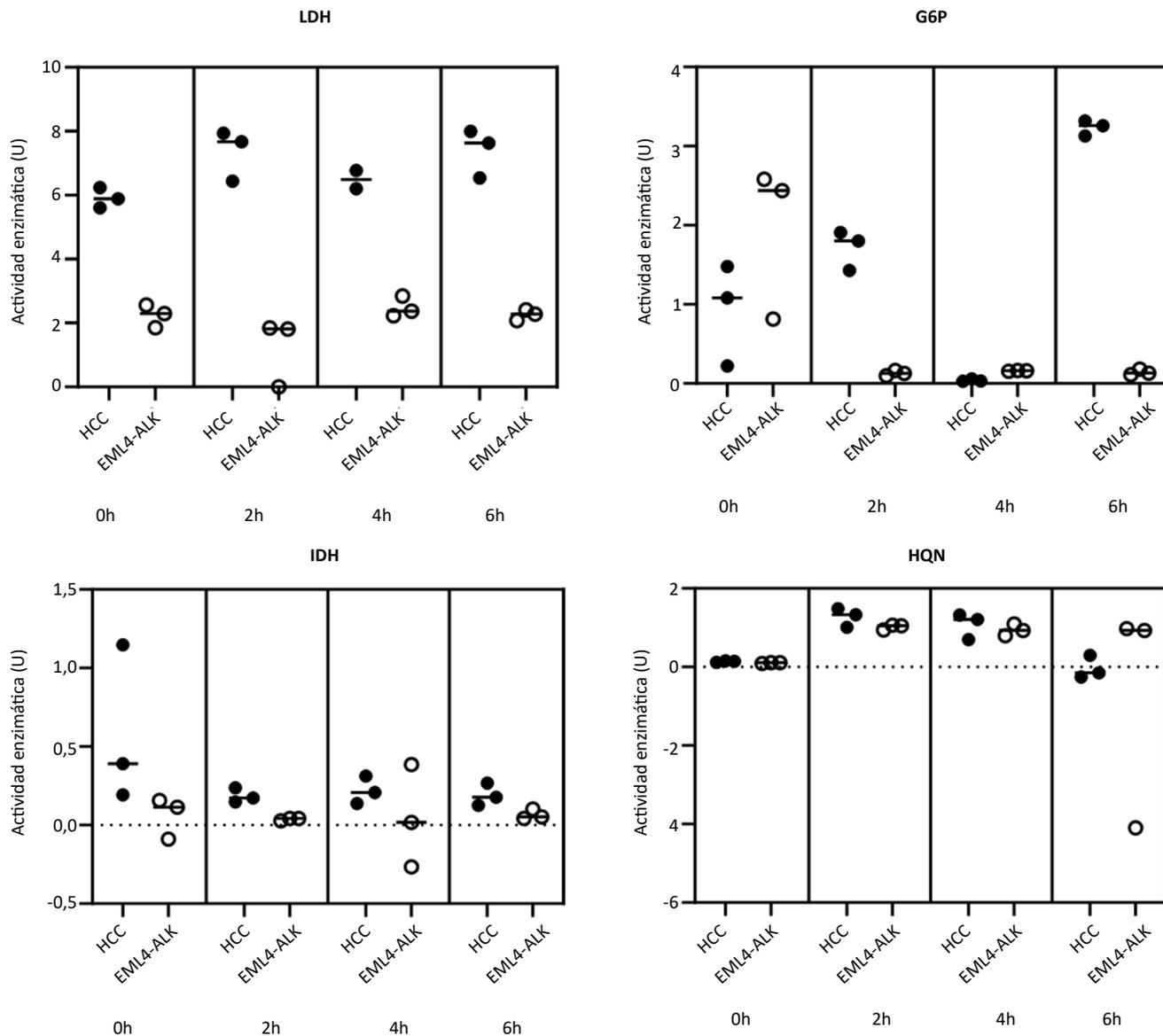


Figura 4. Comparación de la actividad enzimática entre los cocultivos de macrófagos y línea celular de hepatocarcinoma (HCC) versus cocultivos de macrófagos y línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas (EML4-ALK)

Comparación de medianas en dos grupos independientes con prueba de U de Mann-Whitney. LDH (0h: p = 0,10, 2h: p = 0,10; 4h: p = 0,20, 6h: p = 0,10). G6P (0h: p = 0,40, 2h: p = 0,10, 4h: p = 0,10, 6h: p = 0,10). IDH (0h: p = 0,10, 2h: p = 0,10, 4h: p = 0,70, 6h: p = 0,10). HQN (0h: p = 0,10, 2h: p = 0,40, 4h: p = 0,70, 6h: p = 0,70).

resultados contradicen lo reportado por Sun *et al.* quienes evaluaron la utilidad de una isoforma de la IDH (IDH1) como marcador tumoral precoz de CPCNP, y demostraron que esta tiene una actividad elevada tanto a nivel traduccional como transcripcional en comparación al tejido circundante. Los autores afirman que esta enzima se encuentra elevada en todos los tipos de CPCNP (18). No obstante, en nuestro estudio esta actividad

no se encuentra, ya que, al contrario, disminuye a partir de las 2 horas de cultivo.

Comparando los cocultivos de macrófagos con las dos estirpes de células tumorales, impresiona un patrón más glucolítico conforme avanza el tiempo de cultivo de macrófagos enfrentados con células de HCC. En este cocultivo se observó un aumento de la actividad de LDH (glucólisis aerobia o efecto Warburg), mientras que simultáneamente

hubo una disminución de la actividad de IDH (ciclo de Krebs). Por otro lado, en los cocultivos de macrófagos con células CPCNP, la actividad de LDH se mantuvo consistentemente alrededor de 2 U. De manera gráfica se puede apreciar que la actividad de esta enzima es casi el triple en cultivos de HCC; sin embargo, en estudios que han intentado delimitar la presencia de LDH y progresión tumoral, se ha visto que ciertas isoformas, como

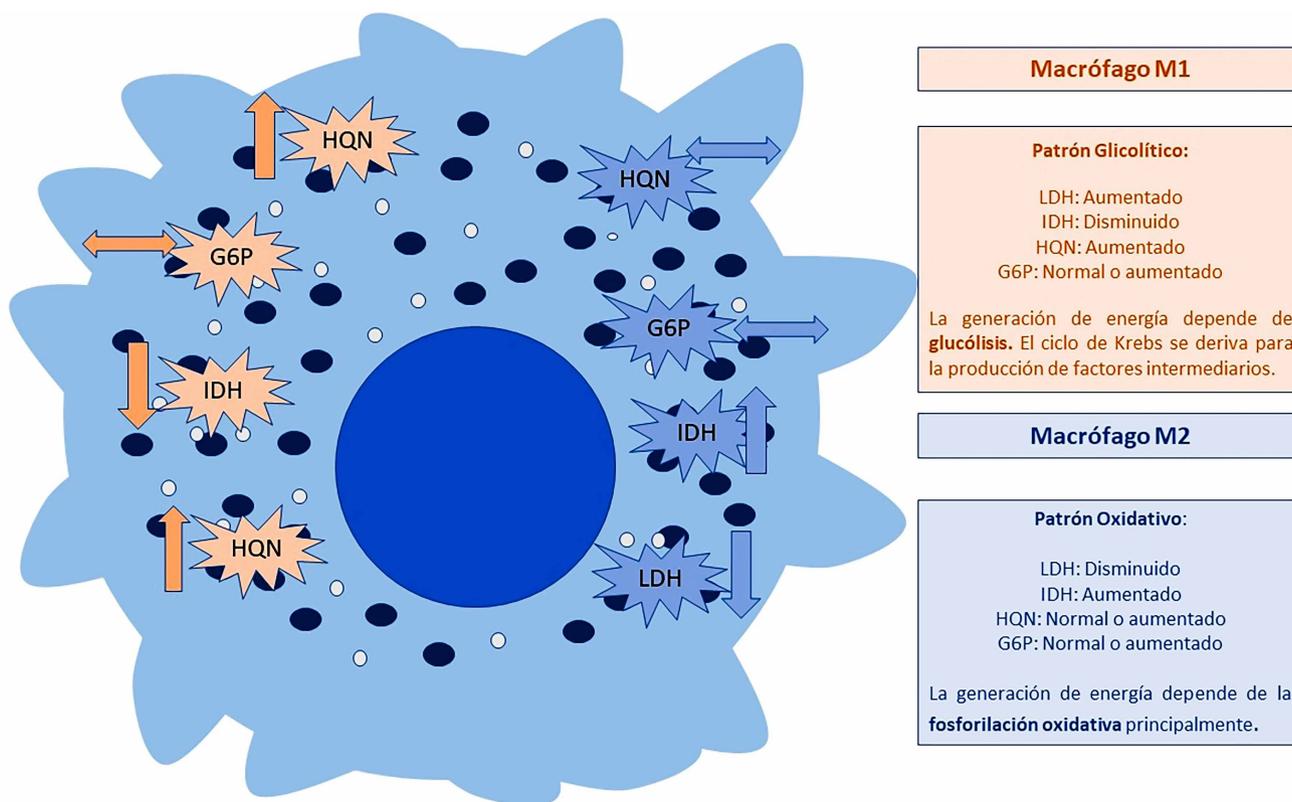


Figura 5. Patrón de actividad metabólica según incremento o disminución de actividad enzimática. El patrón principal que sigue el macrófago clásicamente activado es un patrón predominantemente glucolítico semejando lo descrito por el Warburg. El macrófago alternativamente activado, es predominantemente oxidativo, incrementando la actividad enzimática de aquellas involucradas en la fosforilación oxidativa.

LDH-A, se mantienen más activas en este tipo de tumores, lo cual es probable en este caso ⁽¹⁹⁾.

Kim *et al.* observaron una mayor expresión de G6P y HQN en macrófagos solos respecto a cuando están enfrentados a células de HCC, en el cocultivo con HCC la expresión de HQN disminuyó ⁽²⁰⁾. En nuestro estudio, a partir de las 2 horas de cocultivo la actividad enzimática de la HQN se redujo sostenidamente, y tuvo valores inferiores respecto al monocultivo de macrófago. Un fenómeno similar fue observado en los cocultivos con CPCNP.

La actividad de la G6P, reguladora de la vía de las pentosas, muestra diferencias según la línea tumoral enfrentada. Mientras que en el cocultivo con HCC esta tiende al alza conforme pasa el tiempo, en el caso del cocultivo con CPCNP es lo opuesto. Esto nos podría indicar una preferencia por la actividad de esta vía

en las células tumorales hepáticas. En futuros experimentos se deberá determinar si la G6P cumple una función biosintética y/o de alternativa energética para la célula tumoral.

Los mecanismos metabólicos de la inmunidad antitumoral tienen algunas implicancias clínicas de relevancia. La actividad de la HQN, por ejemplo, se ha convertido en un blanco terapéutico en el CPCNP ⁽²¹⁾; mientras que, la LDH es un biomarcador de pronóstico en pacientes con HCC, por su relación con la progresión tumoral ⁽²²⁾. Los estudios que intentan evaluar la polarización del macrófago con técnicas de biología molecular más avanzadas centran sus esfuerzos en determinar la expresión de proteínas relacionadas con algún fenotipo específico como la arginasa-1 ⁽²³⁾; sin embargo, no se suele caracterizar la interacción celular mediante la actividad enzimática. Por lo descrito, recomendamos investiga-

ciones adicionales que profundicen sobre el entendimiento de las interacciones que puedan surgir a nivel enzimático.

El estudio tiene limitaciones; primero, las diferencias en la actividad metabólica de las líneas empleadas solo se pudieron evaluar comparando los 2 cocultivos celulares (M0 + CPCNP vs M0 + HCC). Al ser cultivos directos, no fue posible identificar de qué línea específica provino la variación de la actividad enzimática. Es necesario hacer uso de otras técnicas para complementar los datos obtenidos en este estudio. Segundo, los datos obtenidos fueron tomados de una población celular limitada al número máximo de ensayos que proporcionaba el kit, por lo que estos datos deberían interpretarse teniendo en cuenta una población celular limitada.

En conclusión, se observa que los macrófagos al ser enfrentados a líneas ce-

lulares de hepatocarcinoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas exhiben una variación en la actividad metabólica respecto a sus cultivos individuales (no expuestos). Esto confirma que la forma de utilización de glucosa tiene un comportamiento diferente cuando los macrófagos se encuentran en un entorno tumoral y que esta varía preferentemente hacia el fenotipo glucolítico, con patrones distintos para la exposición a cada tipo de línea tumoral.

AGRADECIMIENTO

A la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Piura, por la revisión del manuscrito y apoyo en el levantamiento de observaciones de los revisores del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lazarov T, Juarez-Carreño S, Cox N, Geissmann F. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. *Nature*. 2023;618(7966):698–707. DOI: 10.1038/s41586-023-06002-x.
- Boutillier AJ, Elsawa SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6995. DOI: 10.3390/ijms22136995.
- Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol*. 2020;15(1):12–17. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718.
- Wang S, Liu G, Li Y, Pan Y. Metabolic reprogramming induces macrophage polarization in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2022;(7):13-22. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840029.
- Ghafouri-Fard S, Abak A, Tavakkoli Awal S, Shoorei H, Taheri M, Samadian M. The impact of non-coding RNAs on macrophage polarization. *Biomed Pharmacother*. 2021;142(112):11-21. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112112
- Liu Y, Xu R, Gu H, Zhang E, Qu J, Cao W, *et al*. Metabolic reprogramming in macrophage responses. *Biomarker Research*. 2021;9(1):13-30. DOI: 10.1186/s40364-020-00251-y.
- Myers KV, Amend SR, Pienta KJ. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):94-108. DOI: 10.1186/s12943-019-1022-2.
- Kielbassa K, Vegna S, Ramirez C and Akkari L (2019) Understanding the Origin and Diversity of Macrophages to Tailor Their Targeting in Solid Cancers. *Front. Immunol*. 2019;10(2215) 10-35. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02215.
- Xie Y, Tang G, Xie P, Zhao X, Chen C, Li X, *et al*. High CD204+ tumor-associated macrophage density predicts a poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2024;15(6):15–22. DOI: 10.7150/jca.91928.
- Shin J, Park J, Kim S, Lee J, Choi W, Kim H. Strategies for overcoming immune evasion in bladder cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):31-51. DOI: 10.3390/ijms25063105.
- He L, Jhong J-H, Chen Q, Huang K-Y, Strittmatter K, Kreuzer J, *et al*. Global characterization of macrophage polarization mechanisms and identification of M2-type polarization inhibitors. *Cell Rep*. 2021;37(5):33-54. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109955.
- Authenticated RAW 264.7 Cell Line sigma Aldrich [Internet]. Sigmaaldrich.com. Disponible en: https://www.sigmaaldrich.com/PE/es/product/sigma/cb_910627
- Holt DJ, Chamberlain LM, Grainger DW. Cell-cell signaling in co-cultures of macrophages and fibroblasts. *Biomaterials*. 2010;31(36): 9382-94. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.101.
- Catalog Number GAGO20 Storage Temperature. Glucose (GO) Assay Kits sufficient for 20 assays. Sigmaaldrich.com. [Citado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/516/298/gago20bul.pdf>
- Meiser J, Krämer L, Sapcariu SC, Battello N, Ghelfi J, D'Herouel AF, *et al*. Pro-inflammatory Macrophages Sustain Pyruvate Oxidation through Pyruvate Dehydrogenase for the Synthesis of Itaconate and to Enable Cytokine Expression. *J Biol Chem*. 2016;291(8):32–46. DOI: 10.1074/jbc.M115.676817.
- De Jesus A, Keyhani-Nejad F, Pusec CM, Goodman L, Geier JA, Stoolman JS, *et al*. Hexokinase 1 cellular localization regulates the metabolic fate of glucose. *Mol Cell*. 2022;82(7):1261-1277. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.028.
- Yang Y, Chong Y, Chen M, Dai W, Zhou X, Ji Y, *et al*. Targeting lactate dehydrogenase a improves radiotherapy efficacy in non-small cell lung cancer: from bedside to bench. *J Transl Med*. 2021; 19(1):170-184. DOI: 10.1186/s12967-021-02825-2.
- Sun N, Sun S, Gao Y, *et al*. Utility of isocitrate dehydrogenase 1 as a serum protein biomarker for the early detection of non-small-cell lung cancer: A multicenter in vitro diagnostic clinical trial. *Cancer Sci*. 2020;111(17):39-49. DOI: 10.1111/cas.14387.
- Xie H., Hanai J. I., Ren J. G., Kats L., Burgess K., Bhargava P., *et al*. (2014). Targeting lactate dehydrogenase-A inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells. *Cell. Metab*. 19 (5), 795–809. DOI:10.1016/j.cmet.2014.03.003.
- Kim MJ, Lee C-H, Lee Y, Youn H, Kang KW, Kwon J, *et al*. Glucose-6-phosphatase expression-mediated [18F]FDG efflux in Murine inflammation and cancer models. *Mol Imaging Biol*. 2019;21(5):917–925. DOI: 10.1007/s11307-019-01316-7.
- Jia K-G, Feng G, Tong Y-S, Tao G-Z, Xu L. miR-206 regulates non-small-cell lung cancer cell aerobic glycolysis by targeting hexokinase 2. *J Biochem*. 2020;167(4):65–70. DOI: 10.1093/jb/mvz099.
- Su K, Huang W, Li X, Xu K, Gu T, Liu Y, *et al*. Evaluation of lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase as predictive biomarkers in the prognosis of hepatocellular carcinoma and development of a new nomogram. *J Hepatocell Carcinoma*. 2023;10(1):69–79. DOI: 10.2147/JHC.S398632.
- Park JV, Chandra R, Cai L, Ganguly D, Li H, Toombs JE, *et al*. Tumor Cells Modulate Macrophage Phenotype in a Novel In Vitro Co-Culture Model of the NSCLC Tumor Microenvironment. *J Thorac Oncol*. 2022;17(10):78–91. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.06.011.

Interposición de segmento peritoneal para la formación de neomucosa intestinal. Estudio experimental

Interposition of peritoneal segment for the formation of intestinal neomucosa. Experimental study

María A. Valcárcel S. ^{1,a}, José G. Somocurcio V. ^{1,b}, José R. Somocurcio P. ^{1,c}, Juana Zavaleta Luján ^{1,d}

¹ Grupo de Investigación en Cirugía Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Cirujana general, doctor en medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-0570>

^b Cirujano de tórax y cardiovascular, doctor en medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4643-8441>

^c Médico patólogo, maestro en medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5198-4113>

^d Médico veterinario. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-481X>

An Fac med. 2024;85(2):171-178. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.26982>.

Correspondencia:

María Valcárcel Saldaña
mvalcarcel@unmsm.edu.pe

Recibido: 11 de diciembre 2023

Aprobado: 19 de marzo 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: MV: concepción, metodología e investigación. JGS: metodología, validación e investigación, JRS: análisis formal y recursos. JZ: manejo de los modelos animales. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito, su revisión crítica, y aprobación de versión final.

Citar como: Valcárcel MA, Somocurcio JG, Somocurcio JR, Zavaleta J. Interposición de segmento peritoneal para la formación de neomucosa intestinal. Estudio experimental. An Fac med. 2024;85(2):171-178. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.26982>.

Resumen

Introducción. El síndrome de intestino corto es una entidad compleja que puede ser el resultado tanto de la pérdida física de segmentos de intestino delgado como de una pérdida funcional lo que ocasiona un cuadro clínico de graves alteraciones metabólicas y nutricionales debido a la reducción de la superficie absorbente intestinal efectiva. Teniendo en cuenta que las diversas técnicas utilizadas para el tratamiento del síndrome de intestino corto, no constituyen una solución definitiva a este problema, presentamos un método de Interposición de segmento peritoneal para la formación de neomucosa intestinal, realizado experimentalmente. **Objetivo.** Verificar el crecimiento de neomucosa intestinal en el segmento peritoneal interpuesto en el intestino delgado. **Métodos.** Estudio experimental, prospectivo y controlado. Se realizó el procedimiento de colocación de un parche de 1,5 cm. en el borde antimesentérico del yeyuno de 15 conejos, el cual fue extraído a los 30 días para estudio histopatológico. **Resultados.** Todos los animales toleraron y sobrevivieron al procedimiento. El estudio microscópico consideró los parámetros morfológicos de la evaluación histológica del segmento intestinal al que se le implantó el parche peritoneal. El porcentaje de epitelización a los 30 días fue de 75-90 %. De los 10 conejos, el 70% presentaron leve tejido de granulación, 20% moderado y un 10% severo. **Conclusiones.** La interposición de un parche de peritoneo y pared abdominal autóloga es capaz de reepitelizar con mucosa intestinal y ampliar la superficie absorbente intestinal. En el parche de tejido peritoneal autólogo, el crecimiento de neomucosa se aproxima al 90% a los 30 días de su evolución.

Palabras clave: Anastomosis; Interposición; Conejos; Neomucosa (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Short bowel syndrome is a complex entity that can be the result of both the physical loss of segments of the small intestine and a functional loss which causes a clinical picture of serious metabolic and nutritional alterations due to the reduction of the absorptive surface effective intestinal. Taking into account that the various techniques used for the treatment of short bowel syndrome do not constitute a definitive solution to this problem, we present a peritoneal segment interposition method for the formation of intestinal neomucosa, carried out experimentally and whose objective is to increase the surface intestinal absorptive. **Objective.** Verify the growth of intestinal neomucosa in the peritoneal segment interposed in the small intestine. **Methods.** Experimental, prospective and controlled study. The procedure of placing a 1.5 cm patch was carried out in the antimesenteric border of the jejunum of 15 rabbits, which was extracted after 30 days for histopathological study. **Results.** All animals tolerated and survived the procedure. The microscopic study considered the morphological parameters of the histological evaluation of the intestinal segment to which the peritoneal patch was implanted. The percentage of epithelialization at 30 days is 75-90%. Of the 10 rabbits, 70% presented mild granulation tissue, 20% moderate and 10% severe. **Conclusions.** The interposition of a patch of peritoneum and autologous abdominal wall is capable of re-epithelializing with intestinal mucosa and expanding the intestinal absorptive surface. In the autologous peritoneal tissue patch, neomucosa growth approaches 90% 30 days after its evolution.

Keywords: Anastomosis; Interposition; Rabbits; Neomucosa (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino corto es una entidad compleja que puede ser el resultado tanto de la pérdida física de segmentos de intestino delgado como de una pérdida funcional ⁽¹⁾.

Como consecuencia de la pérdida anatómica o funcional de una parte del intestino delgado se produce un cuadro clínico de graves alteraciones metabólicas y nutricionales debido a la reducción de la superficie absorbente intestinal efectiva. Entre las causas de pérdida anatómica se puede mencionar: resecciones extensas de intestino delgado debido a cuadros clínicos como la enfermedad oclusiva intestinal, trauma, cirugía, enteritis o defectos congénitos y perinatales, en niños ⁽²⁾.

Los pacientes con este síndrome son dependientes de dependientes de alimentación parenteral, la que a su vez lleva a complicaciones y a una morbilidad y mortalidad que se incrementa en relación al tiempo de administración de la nutrición parenteral ^(3,4,5).

Recientemente un grupo de expertos ha desarrollado nuevas definiciones de consenso del síndrome de intestino corto y de falla intestinal. Este panel considera el síndrome de intestino corto como solamente una causa de la condición más amplia de "fallo intestinal" y define el "síndrome de intestino corto" como el fallo intestinal que resulta de la resección quirúrgica, defecto congénito o pérdida de absorción asociada a enfermedad y que se caracteriza por la incapacidad para mantener los balances energético-proteico e hidroelectrolítico mediante una dieta normal ⁽¹⁾.

Con el objeto de resolver el problema que ocasiona el síndrome de intestino corto se han ideado diversas técnicas con el propósito de aumentar el tiempo de tránsito intestinal o la longitud del intestino. Estos procedimientos incluyen la reconstrucción de la válvula ileocecal, los segmentos intestinales antiperistálticos, la interposición de colon, las asas intestinales recirculantes, la estimulación intestinal, autotrasplante de mucosa y el trasplante de intestino ⁽⁶⁾.

La cirugía antiperistáltica o del segmento intestinal invertido, considerada entre

los primeros intentos de reconstrucción autóloga, con el propósito de aumentar el tiempo del tránsito intestinal, y de esta manera lograr mayor tiempo de absorción de los nutrientes, no prosperó debido a problemas técnicos y una alta tasa de obstrucción intestinal ⁽³⁾.

Técnicas como el alargamiento intestinal secuencial, se están empleando en modelos animales con poco éxito ^(7,8). Bianchi describió por primera vez el procedimiento de alargamiento y adaptación intestinal longitudinal (LILT) en 1980 utilizando un modelo porcino, con este procedimiento se trató de aumentar la exposición del quimo a la mucosa intestinal y mejorar la absorción de nutrientes ⁽⁹⁾.

La enteroplastia transversa en serie (STEP) descrita por Kim en el 2003, en modelos animales con síndrome de intestino corto, (cerdos) a los que se les realizó laparotomía y la interposición de un segmento intestinal invertido con el objeto de producir una dilatación proximal del intestino delgado, habiendo demostrado un incremento de la longitud del intestino remanente en aproximadamente 50% ^(3,6,7).

Procedimiento de Iowa: A inicios de la década de 1990 Kimura y col. diseñaron un nuevo procedimiento basado en el concepto de que un segmento del intestino podría extraer suficiente suministro de sangre de una estructura adyacente para volverse completamente independiente de la circulación mesentérica ⁽⁶⁾.

El uso de parches serosos para hacer crecer nueva mucosa intestinal, es una técnica para agrandar la superficie intestinal. El intestino regenerado se desarrolla por crecimiento interno lateral de la mucosa vecina y es funcionalmente similar a la mucosa intestinal normal ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

El uso de bioestructuras de matriz extracelular homólogas y heterólogas para la reconstrucción y regeneración focal o segmentaria del tejido gastrointestinal se ha mostrado prometedora en los primeros estudios preclínicos y clínicos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Las estrategias quirúrgicas para suplir los tejidos del tracto gastrointestinal que faltan se han basado en el remplazo por sustitución quirúrgica o en la introducción de prótesis. La ingeniería de tejidos bus-

ca remplazar los tejidos que faltan con tejidos diseñados que reproduzcan con mayor precisión el entorno fisiológico y anatómico nativo ^(18,19).

Además, la literatura muestra otros procedimientos ideados, la mayor parte de ellos experimentales y algunos ensayos clínicos cuyos resultados no garantizan un porcentaje suficientemente aceptable para los pacientes. Por estas razones también se ha utilizado el trasplante de intestino, como una terapia prometedora, sin embargo, ha sido un método de terapia limitado debido a las complicaciones relacionadas con el rechazo, la inmunosupresión y la infección ⁽²⁰⁾.

Actualmente debido al surgimiento de la ingeniería de tejidos, un enfoque novedoso y prometedor es la elongación del intestino con un andamio biológico acelular para generar un tejido intestinal neoformado que mostró por primera vez evidencia de absorción ^(20,21,22).

Teniendo en cuenta que las diversas técnicas utilizadas para el tratamiento del síndrome de intestino corto, no constituyen una solución definitiva a este problema, presentamos un método de Interposición de segmento peritoneal para la formación de neomucosa intestinal, realizado experimentalmente.

El objetivo del presente estudio fue evidenciar el crecimiento de neomucosa intestinal en el segmento peritoneal interpuesto en el intestino delgado.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un estudio experimental prospectivo y controlado en el Instituto de Cirugía Experimental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Variable

Crecimiento de neomucosa intestinal.

Grupos de experimentación

Se utilizaron 15 conejos de cepas exocriadas con un peso promedio de 3 kg, los cuales fueron tratados de acuerdo a la Ley N° 30407 de protección y bienestar animal vigente.

Procedimiento por grupos

A los primeros 5 conejos se les realizó el procedimiento de colocación de un parche de 1,5 cm en el borde antimesentérico del yeyuno, para estandarizar la técnica. A los 10 restantes se les efectuó el procedimiento de colocación de un parche peritoneal de 1,5 cm x 1,5 cm en el intestino delgado (Figura 1). A todos los conejos se les realizó la inducción con ketamina a dosis de 30 mg/Kg y xilacina 5mg/Kg de peso, endovenosa, y como mantenimiento anestésico ketamina 10mg/kg diluido en suero fisiológico al 0,9 %.

Intervención

Los animales fueron rasurados a nivel de la pared abdominal y colocados en decúbito dorsal y fijados por las extremidades a una mesa quirúrgica de Claude Bernard. Cumpliendo con las condiciones de asepsia y antisepsia, se realizó una laparotomía mediana. Elegido el segmento yeyunal, se colocan dos clamps intestinales oclusivos para evitar el pasaje de contenido intestinal durante la apertura. Se realizó una incisión longitudinal de 1,5 cm en el borde antimesentérico utilizándose, además, una solución de yodopovidona como antiséptico local. A continuación, se procedió a colocar el segmento de 1,5 cm x 1,5 cm, extraído de la pared abdominal, el mismo que fue implantado sobre la incisión longitudinal del borde antimesentérico a manera de parche y fijado con una sutura continua de polipropileno 4/0, con la cara peritoneal de este segmento

injetado hacia el lumen intestinal, comprobándose la hermeticidad y continuidad del tránsito intestinal. Finalmente se procedió al cierre de la laparotomía con sutura continua de material absorbible a largo plazo. Todos los animales toleraron y sobrevivieron al procedimiento.

En el postoperatorio recibieron enrofloxacin 5mg/kg cada 24 horas por tres días, tramadol 3mg/kg cada 12 horas por tres días, los animales reanudaron su alimentación oral dentro de las primeras 24 horas y agua ad libitum, la misma que fue bien tolerada. La evolución postoperatoria fue satisfactoria. A los 30 días del postoperatorio se les realizó laparotomía para extraer el segmento intestinal donde se colocó el parche, para estudio histopatológico y restitución del tránsito intestinal.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante frecuencias absolutas.

Aspectos éticos

Todos los especímenes fueron tratados de acuerdo a la Ley N° 30407 de protección y bienestar animal vigente.

RESULTADOS

Todos los animales toleraron y sobrevivieron al procedimiento. El estudio microscópico consideró los parámetros morfológicos de evaluación histológica del segmento intestinal al que se le implantó el parche peritone-

al (Tabla 1). De los 10 conejos, el 70% presentaron leve tejido de granulación, 20% moderado y un 10% severo. El porcentaje de epitelización a los 30 días fue de 75-90% (Figuras 1 y 2).

Hallazgos macroscópicos

Se observó en todos los casos una dilatación considerable del segmento proximal a la zona del injerto, debido a retracción por fibrosis leve a moderada (Figura 3). Además, se observaron adherencias entre el parche y el tejido circundante, no hubo evidencia de obstrucción en el sitio de la anastomosis y la luz estaba permeable.

DISCUSIÓN

Experimentalmente se demostró que la mucosa intestinal crece sobre defectos intestinales cubiertos con parche de serosa peritoneal.

El tubo digestivo experimenta normalmente un proceso constante de maduración, diferenciación, y remodelación de su mucosa. En el caso del intestino delgado, la mucosa está formada por una monocapa de células epiteliales y el tejido conectivo subyacente. El tejido conectivo comprende la membrana basal sintetizada conjuntamente por los enterocitos y los miofibroblastos, la matriz extracelular y las células propias del tejido conectivo^(15,23,24).

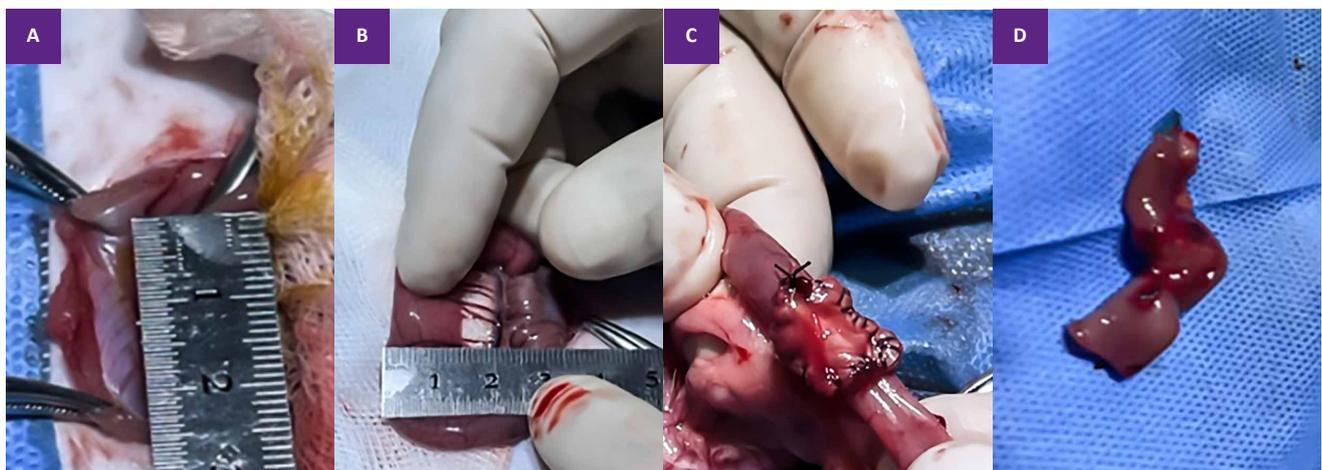


Figura 1. A. Incisión de 1,5 cm en el borde anti-mesentérico. B. Extracción del segmento de peritoneo con pared abdominal. C. Parche peritoneal implantado en el yeyuno. D. Segmento de intestino con el parche implantado a los 30 días del postoperatorio.

Tabla 1. Parámetros morfológicos de la evaluación histológica.

Características Histológicas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Porcentaje epiteliado	75%	80%	85%	70%	90%	70%	80%	80%	80%	70%
Porcentaje no epiteliado	25%	20%	15%	30%	10%	30%	20%	20%	20%	30%
Tejido de granulación	Moderado	Leve	Leve	Leve	Leve	Leve	Severo	Moderado	Leve	Leve
Erosión	Moderada	Leve	Leve	Leve	Moderada	Leve	Severa	Moderada	Leve	Leve
Inflamación crónica	Moderada	Leve								
Inflamación aguda	Leve	Leve	Leve	Leve	Moderada	Moderada	Severa	Moderada	Leve	Leve
Fibrosis	Leve	Moderada	Leve	Leve	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
Edema submucoso	Moderado	Leve	Leve	Leve	Moderada	Moderada	Moderado	Leve	Leve	Leve

La formación de tejido de granulación ocurrió en el 70% de los casos a los 30 días de evolución. Este tejido de granulación es generado por el organismo como parte de la respuesta inflamatoria y es fundamental para cubrir y proteger la herida mientras se está reparando. A medida que el tejido de granulación se forma, se va cubriendo con una capa de epitelio nuevo que completa el proceso de cicatrización.

La superficie luminal de la mucosa intestinal en nuestra serie experimental se encontró delimitada en una monocapa de células epiteliales que constituyen una barrera fundamental contra el medio externo, en este contexto la matriz extracelular proporciona protección y soporte mecánico a las células.

Las células que integran el epitelio intestinal cumplen diferentes funciones depen-

diendo del segmento donde se encuentran. Los enterocitos son las células más predominantes y se encargan de la absorción de nutrientes, las células calciformes de la secreción de mucina, las células endocrinas de la secreción de hormonas, y las de Paneth de la liberación de factores antimicrobianos que protegen a las células madre en las criptas del intestino⁽²³⁾.

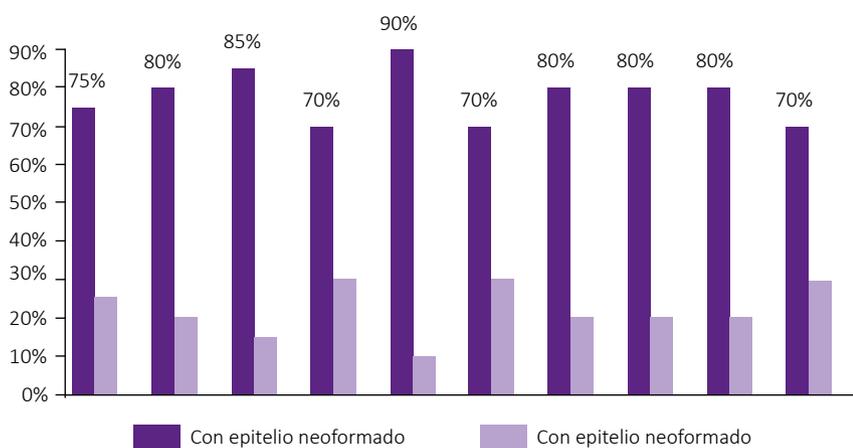
Nosotros realizamos un estudio experimental prospectivo, analítico y controlado cuyo objetivo es verificar el crecimiento de neomucosa intestinal en el segmento peritoneal interpuesto en el intestino delgado como alternativa en el tratamiento del síndrome de intestino corto.

Experimentalmente hemos demostrado que la mucosa intestinal crece sobre defectos intestinales cubiertos con parche de serosa peritoneal. Según López

Santamaría⁽³⁾ la neomucosa formada es normal histológica y funcionalmente y además encuentra que la capacidad de regeneración de mucosa intestinal es limitada e invariablemente se produce una contracción del parche que queda cubierto de mucosa en un 30-40 % de su superficie. En nuestro trabajo se observa también una contracción del parche en un 40%, pero a diferencia de los hallazgos de Thompson *et al.*⁽¹¹⁾, los nuestros tenían neomucosa formada en un 75 a 90 % a los 30 días. Thompson *et al.*⁽¹¹⁾ investigaron el resultado de colocación de parches de materiales protésicos, en defectos ileales del intestino de conejos, a los que les colocaron parches de dacrón, malla de ácido poliglicólico y politetrafluoretileno (PTF), observando a las 8 semanas desarrollo de neomucosa fina que cubriría el 15 % del defecto con los parches.

El uso de parches serosos para hacer crecer nueva mucosa intestinal es una técnica para agrandar la superficie intestinal. El intestino regenerado se desarrolla por crecimiento interno lateral de la mucosa vecina y es funcionalmente similar a la mucosa intestinal normal^(10,12).

El uso de materiales basados en la matriz extracelular (MEC) en la investigación biomédica ha avanzado desde el recubrimiento de placas de cultivo celular con componentes de MEC purificados hasta el diseño de biomateriales que imitan la MEC y la ingeniería de tejidos descelularizados destinados a recapitular la dinámica, la composición y la estructura de la MEC⁽²⁵⁾.

**Figura 1.** Porcentaje de epiteliación.

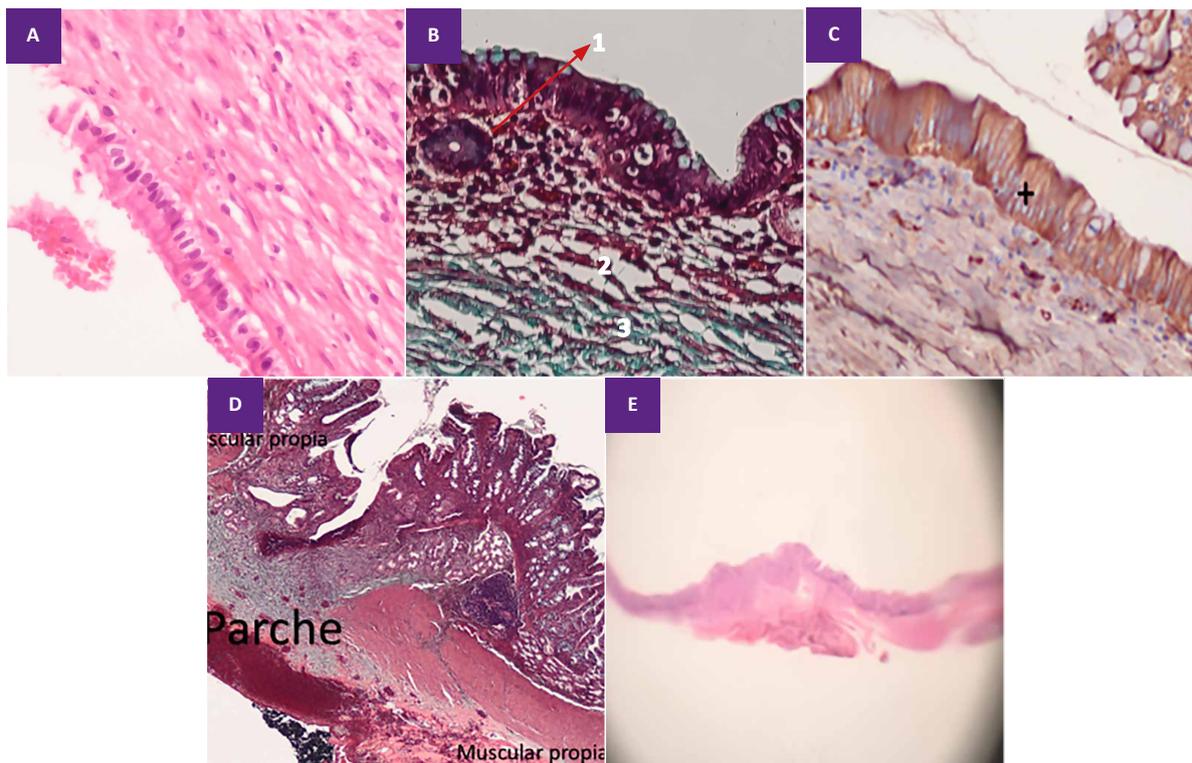


Figura 2. A. Imagen de acercamiento con HE40x, epitelio cilíndrico simple neoforado sobre parche peritoneal. B. Imagen histológica 40x con coloración tricromica de Masson; epitelio mucoso con presencia de globet cell productoras de mucina (1), musculo liso escaso (2), fibras de colágeno (3). C. Imagen histológica de acercamiento 40x con inmunohistoquímica para pan citoqueratina (PanCK), presencia de células epiteliales cilíndricas simples neoforadas en zona del injerto (+). D. Zona de límite de parche con intestino cubierto con neomucosa, notese la ausencia de muscular propia en el límite del tejido intestinal y el parche. E. Se aprecia crecimiento de neomucosa sobre el parche.

Mike K. Chen en su trabajo "Ingeniería del tejido del intestino delgado utilizando la submucosa del intestino delgado (SIS) como andamio" evaluó la viabilidad de utilizar la submucosa de intestino delgado como andamio para la regeneración del intestino delgado en un modelo de xenoinjerto in situ, en 23 perros los que tenían un defecto parcial creado en la pared del intestino delgado que se reparó con un parche de SIS, la evaluación histológica mostró la presencia de una capa epitelial mucosa, cantidad variable de músculo liso, láminas de colágeno y una cubierta serosa. Arquitectónicamente las capas no estaban bien organizadas en la región submucosa. Abundantes células inflamatorias estuvieron presentes en el postoperatorio temprano, disminuyendo con el tiempo. Este estudio preliminar sugiere que los parches de SIS se pueden usar para la regeneración de intestino delgado ⁽²²⁾.

De la misma manera Zhong Qiu Wang en Kawaga, Japón, aborda la idoneidad de los injertos de SIS utilizados como andamio para la regeneración del intestino delgado en el modelo de rata ⁽²⁶⁾.

Ansaloni, *et al.* evaluaron el uso de Surgisis, una matriz extracelular de origen porcino en un modelo de rata a las que les interpusieron un injerto de surgisis de 3 cm de longitud con anastomosis bilaterales en medio de un asa ileal aislada de ratas con una ileostomía. Los injertos se analizaron usando histología e inmunohistoquímica a las 24 semanas después de la operación. Al examen macroscópico no se evidenció estenosis ni adherencias en el área que rodea al neointestino. El intestino delgado regenerado mostró una contracción media del 30,7% (rango 20%-40%). La evaluación histológica e inmunohistoquímica mostró capas bien desarrolladas de mucosa, músculo liso y

serosa en la pared del intestino regenerado que eran similares a las del intestino normal con neovascularización evidente. Los resultados preliminares mostraron que surgisis permitió una rápida regeneración de la mucosa y el músculo liso y puede ser un material prometedor para la creación de un neointestino ⁽¹⁴⁾.

Demirbilek S. realizó un estudio experimental para evaluar la eficacia del uso de submucosa de intestino delgado en la regeneración tisular, en 20 conejos, a los que se les realizó una incisión antimesentérica de 6cm en el segmento yeyunal y se le suturó un injerto elíptico de 6cm de largo y 2cm de ancho al defecto del yeyuno a manera de parche. De los 13 conejos vivos, se dividieron en grupos de tres y se retiraron los injertos a las 2,4 y 6 semanas posteriores a la operación. Evaluaron el aspecto macroscópico e histológico de las muestras obtenidas. En el

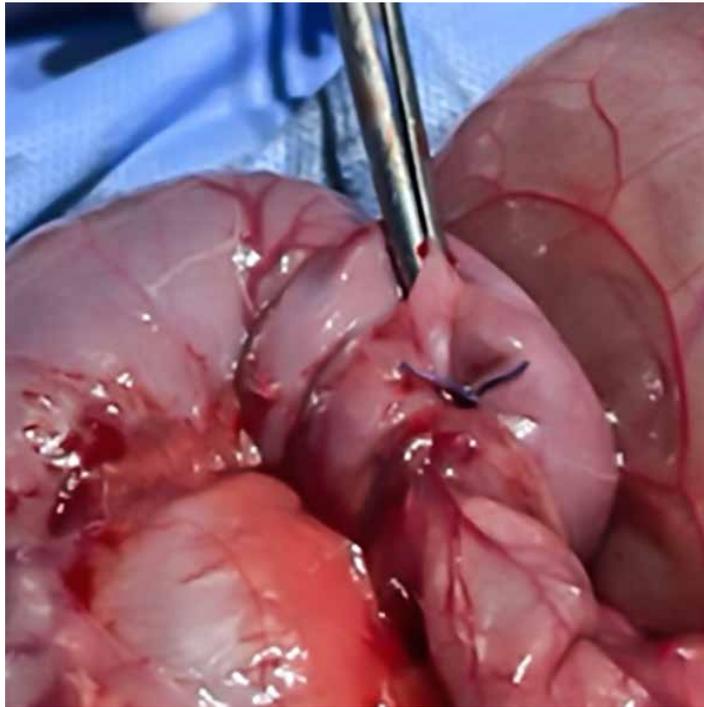


Figura 3. Zona de dilatación proximal al parche.

examen morfométrico, en los grupos de 2,4 y 6 semanas, los diámetros de los intestinos injertados eran más grandes que antes de la cirugía en un 50%, 25% y 25% respectivamente, también los injertos se habían contraído al 0%, 25% y 50% de sus tamaños originales respectivamente. Al final de las 2 semanas los injertos estaban intactos sin evidencia de regeneración tisular. A las 4 semanas se inició la regeneración del tejido intestinal y se detectó la cobertura epitelial de los injertos. Los injertos se cubrieron con una mucosa intestinal completa a las seis semanas.

El SIS porcino apareció como un andamio biodegradable eficaz, que facilita la regeneración tejido intestinal, estos resultados sugieren que SIS puede ser útil para aumentar la superficie de la mucosa del intestino y pueda proporcionar una nueva sustancia para el síndrome de intestino corto en el futuro. A diferencia de lo reportado por Demirbilek⁽²⁷⁾, nosotros encontramos 70-90 % de crecimiento de mucosa intestinal sobre un parche peritoneal autólogo, lo que demuestra que se adapta mejor a este procedimiento de crecimiento de neomucosa.

Los intentos de diseñar el intestino delgado desde fines de la década de 1980 han logrado diversos grados de éxito en modelos animales con refinamiento en evolución en biotecnología. Los resultados más alentadores hasta el momento han sido la generación de neomucosa intestinal en forma de quistes cuando las unidades de organoides epiteliales intestinales aisladas de ratas recién nacidas se sembraron en polímeros biodegradables antes de la implantación en epiplón de ratas adultas singénicas. Aunque todavía es experimental, los continuos intentos utilizando células madre cultivadas y tecnología de polímeros mejorada ofrecen la promesa de proporcionar un intestino artificial listo para usar como una terapia novedosa para pacientes con síndrome de intestino corto⁽⁸⁾.

Park PO, evaluó la reconstitución histológica de la mucosa del intestino delgado en ratas Wistar adultas, después de una lesión isquémica estandarizada y determinaron si el proceso de reparación temprana tiene lugar por renovación celular o migración de células mucosas existentes y concluyó que la reconstitución de la mucosa se produjo principalmente a través de la migración de células de la mucosa⁽²⁸⁾. Nosotros no hemos evaluado este aspecto debido que el objetivo de este experimento era solamente verificar si hay o no crecimiento de mucosa intestinal sobre un injerto peritoneal.

JS Thompson investigó la viabilidad de cultivar mucosa intestinal en parches y tubos protésicos, creando defectos ile-

Tabla 2. Resultados de crecimiento de mucosa realizados en diversos modelos animales.

Autores	Mike Chen ⁽²²⁾	Zhong Qiu Wang ⁽²⁶⁾	Demirbilek ⁽²⁷⁾	Thompson ⁽¹¹⁾	Estudio presentado
Modelo experimental	Canes	Ratas	Conejos	Conejos	Conejos
Tipo de material usado	Submucosa de I. delgado (sis) porcino	Submucosa de I. delgado (sis) de ratas	Submucosa de I. delgado (sis de porcinos)	Parche usando superficie serosa de colon adyacente	Interposición de parche peritoneal
Crecimiento de mucosa	100% a los 6 meses	70% a los 60 días	Inicio de la regeneración de tejido a los 30 días	99% a las 4 semanas	75-90% a los 30 días
Porcentaje de contracción del parche	35%	20-40% a los 30 días	25% a las 4 semanas	No refiere	40% a los 30 días
Mortalidad	13,43%	10%	No refiere	No refiere	Ninguna
Complicaciones	Peritonitis y fuga del sitio operatorio	Peritonitis y fuga del sitio operatorio	No refiere	No refiere	Sin complicaciones

ales, los que se repararon con un parche de 2x5 cm de dacrón en 15 conejos de Nueva Zelanda, a 9 conejos les colocó un parche de malla de ácido poliglicólico (PGA) o prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE) a 5 conejos. El análisis macroscópico y microscópico a las 2,4 y 8 semanas reveló que la superficie serosa estaba cubierta con neomucosa a las 4 semanas. Los injertos de dacrón y PTFE estaban mínimamente adheridos o extruidos y los injertos de PGA se habían disuelto. A las 8 semanas ninguno de los parches estaba presente, pero con los tres materiales el área resultante de neomucosa era sólo el 15% del defecto original^(10,29), lo que demuestra la pobre utilidad de los materiales protésicos utilizados por el autor.

Saday en su trabajo desarrolla un nuevo enfoque quirúrgico que combina tanto el alargamiento intestinal como el crecimiento de la neomucosa. El principio se basa en una división longitudinal de un segmento intestinal antimesentérico y la formación de dos tubos intestinales a partir de las mitades del intestino, anastomosando un borde cortante con la línea media de la mucosa incisa y el otro con el lado antimesentérico del primer tubo intestinal construido, de modo que se crea una pared común entre los dos hemiloops que conduce al crecimiento de la neomucosa. Este procedimiento lo aplicó en 11 conejos. Los exámenes macroscópicos y microscópicos a las 8 semanas revelaron que todos los tubos intestinales eran viables y permeables. En todos los animales, las superficies serosas de las paredes comunes estaban cubiertas con neomucosa que se asemeja morfológicamente a la mucosa del intestino existente⁽³⁰⁾.

En la tabla 2 se muestran los trabajos realizados por los autores mencionados, en distintos modelos experimentales, diferentes materiales usados y los tiempos de evaluación distintos por lo que no son comparables.

Si bien el objetivo del trabajo fue el crecimiento de neomucosa intestinal, objetivo que se ha logrado; sin embargo,

no ha sido posible demostrar si la neomucosa muestra su capacidad absorbiva

Con nuestro estudio se evaluó el crecimiento de neomucosa intestinal en el segmento peritoneal interpuesto en el intestino delgado. En el estudio histológico de todas las muestras se observó crecimiento de células epiteliales cilíndricas simples neoformadas en la zona del injerto.

Concluimos que la técnica quirúrgica de interposición de un parche peritoneal autólogo interpuesto en el intestino delgado de los conejos es un procedimiento viable, capaz de reepitelizar con mucosa intestinal y ampliar la superficie absorbiva intestinal, con buena evolución postoperatoria. En el parche de tejido peritoneal autólogo, el crecimiento de neomucosa se aproxima al 90% a los 30 días de su evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballesteros M, Vidal A. Síndrome de intestino corto: Definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr. Hosp.* 2007; 22: 74-85.
- Sara Massironi, Federica, Cavalcoli, Emanuele Raussa, Pietro Invernizzi. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Digestive and liver Disease.* 2020; 52:253-261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.013>
- M. López Santamaría. Alternativas quirúrgicas en el síndrome de intestino corto Conferencia Magistral. *Bol. Pediatr.* 2006; 46, 198: 300-305.
- Jesús Velásquez Gutiérrez, Morella Vargas Useche. Falla intestinal Artículo de revisión. *Rev. Venezolana de Cirugía.* 2020; 73,1: 18-24, DOI: 10.48104/RVC.2020.73.1.5
- A Rodríguez y G Cánovas Síndrome de intestino corto en adultos Tratamiento nutricional. *Endocrinol. Nutr.* 2004; 51, 4: 163-172. DOI: 10.1016/S1575-0922(04)746021
- Ramos-González G, Kim HB Autologous intestinal reconstruction surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27,4:261-266. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.08.001>.
- Felipe Bellolio R, Julieta Klaassen L, Dahiana Pulgar B María Elena Molina P George Pinedo M Álvaro Zuñiga D. Enteroplastia transversa seriada como alternativa en el tratamiento del síndrome de intestino corto. Caso clínico. *Rev Med Chile.* 2010;4,138:478-482. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000400013>
- Ashish Gupta, Anupam Dixit, Kevin M Ventas, Marc C Winslet, Alejandro M Seifalian, Ingeniería tisular del intestino delgado : estado actual. *Biomacromoleculas.* 2006; 7 (10): 2701-9. DOI: 10.1021/bm060383c
- Adrian Bianchi, From the Cradle to Enteral autonomy: The Role of Autologous Gastrointestinal Reconstruction. *Gastroenterology.* 2006; 130: 138-146. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.070>
- E Freud, R Eshet. Conocimientos de modelos animales para el crecimiento de neomucosa intestinal con parches serosos: una técnica aún sin explotar para el tratamiento del síndrome de intestino corto. *Animación de laboratorio.* 2001;35, (2):180-7. DOI: 10.1258.0023677011911453
- JS Thompson, JA Vanderhoof, SJ Davis, CJ Grandjean. Efecto de la localización intestinal sobre el crecimiento y función de la neomucosa. *J Surg Res.* 1985; 39 (1): 68-75. DOI: 1016/0022-4804(85)90163-5.
- JS Thompson, A Tempero, JL Haun, JA Vanderhoof. La importancia de los factores lumbales en el crecimiento de neomucosa. *J Surg* 1986;40(2):126-32. DOI: 10.1016/0022-4804(86)90113-7.
- LE Bragg, JS Thompson. La influencia del tamaño del parche seroso en el crecimiento de la neomucosa del intestino delgado. *J. Surg. Research.* 1986; 40(5):426-31. DOI: 10.1016/0022-4804(86)90210-6.
- Ansaloni, P Bonasoni, P Cambrini, F Catena, A De Cataldis, S Gagliardi, F Gazzotti, S Peruzzi, D Santini, M Tafurelli. Evaluación experimental de Surgisis como andamio para la regeneración neointestinal en un modelo de rata. Proceso de trasplante. 2006;38(6): 1844-8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.05.004
- Chuanqui Liu, Ming Pei, Qingfeng Li, Yuanyuan Zhang. La matriz extracelular descelularizada interviene en la construcción y regeneración de tejidos. *Fronte Medio.* 2022;16 (1): 56-82. DOI: 10.1007/s11684-021-0900-3.
- Hussey GS, Keane TJ, Badyak SF: The extracellular matrix of the gastrointestinal tract: a regenerative medicine platform. *Nat Rev Gastroenterol hepatol.* 2017;14(9): 540-552. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.76.
- George S. Hussey, Madeline C Cramer, Stephen F. Badyak. Bioandamios de matriz extracelular para la construcción de tejido gastrointestinal. *Cellular Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018; 5(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.09.004.
- Tracy C Grikscheit. Ingeniería tisular del tracto gastrointestinal para reemplazo quirúrgico: ¿Una herramienta nutricional del futuro? *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(3): 739-43. DOI: 10.1079/PNS2003289
- JS Thompson, PW Kampfe, JR Newland, JA Vanderhoof. Crecimiento de neomucosa intestinal sobre materiales protésicos. *J Surg Res.* 1986; 41(5): 484-92. DOI: 10.1016/0022-4804(86)90166-6.
- Ali Shirafkan, Mauro Montalbano, Joshua Mc Guire, XCristiana Rastellini, Luca Cicalese. Nuevos enfoques para aumentar la longitud intestinal: Métodos utilizado para la regeneración intestinal y la bioingeniería. *World Journal of Transplantation.* 2016; 6(1): 1-9. DOI: 105500/wjt.v6.i1.1
- S Kaihara, SS Kim, B S Kim, D Moore, K Tanaka, J P Vacante. Seguimiento a largo plazo del intestino diseñado por tejido después de la anastomosis l intestino delgado nativo. *Transplantation.* 2020;69(9): 1927-1932. DOI: 10.1097/00007890-200005150-00031.
- Mike K. Chen MD, Stephen F. Badyak MD. Ingeniería del tejido del intestino delgado utilizando la submucosa del intestino delgado como andamio. *Journal of Surgical Research.* 2001; 99(2): 352-358. DOI: <https://doi.org/10.1006/ser.2001.6.199>
- Simona Pompili, Giovanni Latella, Eugenio Gaudio, Roberta Ferra, Antonella Vetuschi. El encantador mundo de la Matriz extracelular: Una red dinámica y Protectora de la Pared Intestinal. Artículo

- de revisión *Frnt. Med. Secc. Gastroenterología*. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.610189>
24. Sandra Verbeke P, Martín Cotteland Mireya Fernández G, Oscar Brunser T. Papel del tejido conectivo en la morfología y función de la mucosa intestinal. Su importancia en la patogenia de la enfermedad celiaca. *Rev. med. Chile*. 2001;129:11. DOI: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001001100016>.
25. G. Hussey, Jenna L, Dziki S, Badylak. Materiales basados en matriz extracelular par medicina regenerativa. *Materiales de reseñas de la naturaleza*. 2018; 3(7): 159-173. DOI: 10.1038/s41578-018-0023-x.
26. Zhong Qiu Wang, Yasuhiro Watanabe, Akira Toki. Evaluación experimental de la submucosa del intestino delgado como un injerto de intestino delgado en un modelo de rata. *Diario de Cirugía Pediátrica*. 2003;38(11): 1596-1601. DOI: 10.1016/S0022-3468(03)00567-0.
27. Demirbilek S, Turan Kanmaz, Ozardali I, Edali MN, Yucesan S. Uso de la submucosa de intestino delgado porcino en la regeneración tisular. *Pediatric Surgery International*. 2003;19(8):588-592. DOI: 10.1007/s00383-003-1025-2.
28. Park PO, Hanglund U. Regeneration of small bowel mucosa after intestinal ischemia. *Cuidado Médico Crítico*. 199; 20(1):135-9. DOI: 10.1097/00003246-199201000-00026.
29. W Sige. Expansión de la superficie mucosa mediante parche intestinal en casos experimentales de intestino corto. *Eur J Pediatr*. 1995;5(6): 327-37. DOI: 10.1055/s-2008-1066237.
30. Saday Cezmi, Erol Mir. Un modelo quirúrgico para aumentar la superficie de absorción intestinal: Alargamiento intestinal y crecimiento de neomucosa en el mismo abordaje. *J. of Surg. Research*. 1996; 62(2): 184-191. DOI: 10.1006/jsre.1996.0193.

Validación de un instrumento para medir conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición de alimentos nativos del Perú

Validation of an instrument to measure knowledge, assessment and usability of a mobile application on health and nutrition of native foods of Peru

Daniella Romero ^{1,a}, Herman Vildózola ^{1,b}, Edda Lazo ^{2,c}, Violeta Nolberto ^{3,d}

¹ Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

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

³ Departamento Académico de Estadística, Facultad de Ciencias Matemáticas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Magister en educación, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0106-8682>

^b Doctor en medicina, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0597-9751>

^c Magister en educación, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1842-2307>

^d Magister en estadística, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-4298>

An Fac med. 2024;85(2):179-184. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28431>.

Correspondencia:

Daniella Romero Lazo
daniella.romerolazo@gmail.com

Recibido: 8 de abril 2024

Aprobado: 31 de mayo 2024

Publicación en línea: 27 de junio 2024

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de autoría: DR y HV participaron en la concepción del estudio. Todos los autores participaron en la recolección de datos, diseño, análisis e interpretación de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito así como la aprobación de la versión final. Todos los autores se hacen responsable por lo publicado

Citar como: Romero D, Vildózola H, Lazo E, Nolberto V. Validación de un instrumento para medir conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición de alimentos nativos del Perú. An Fac med. 2024;85(2):179-184. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28431>.

Resumen

Introducción. El uso de herramientas digitales para la salud es una práctica extendida. **Objetivo.** Determinar la validez de contenido y confiabilidad de un instrumento de medición del conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición con base de datos de alimentos nativos del Perú. **Métodos.** Se diseñó un cuestionario de 8 preguntas que se aplicó en 32 participantes seleccionados aleatoriamente entre los pacientes adultos del Centro de Salud Amistad Perú Corea Bellavista, Callao, que habitualmente utilizan celular con acceso a internet y que usan aplicativos móviles. **Resultados:** Los ítems dicotómicos de la dimensión conocimiento tuvieron un KR20 de 0,72, en la dimensión valoración se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach de 0,74 y la dimensión usabilidad obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach de 0,75. **Conclusión.** El instrumento demostró una alta confiabilidad en las tres dimensiones, con validez interna y confiabilidad adecuada para su aplicación.

Palabras clave: Teléfono Inteligente; Aplicaciones Móviles; Salud Digital; Telemedicina; TIC en Salud (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Introduction. The use of digital tools for health is a widespread practice. **Objective.** Determine the content validity and reliability of an instrument for measuring knowledge, appreciation, and usability of a mobile health and nutrition application with a database of native foods from Peru. **Methods.** A questionnaire of 8 questions was designed and applied to 32 participants randomly selected from adult patients at the Amistad Peru Korea Bellavista Health Center, Callao, who usually use cell phones with internet access and who use mobile applications. **Results.** The dichotomous items of the knowledge dimension had a KR20 of 0.72, in the appraisal dimension a Cronbach's alpha coefficient of 0.74 was obtained and the usability dimension obtained a Cronbach's alpha coefficient of 0.75. **Conclusions.** The instrument demonstrated high reliability in the three dimensions and has internal validity and adequate reliability to be applied.

Keywords: Smartphone; Mobile Applications; Digital Health; Telemedicine; eHealth (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El uso de herramientas digitales para la salud es una práctica extendida. Numerosos estudios han demostrado las ventajas para alcanzar y mantener los objetivos de salud^(1,2). Actualmente las personas utilizan la tecnología como herramienta de apoyo en diferentes ámbitos de su vida, incluyendo el cuidado de su salud^(3,4). Los múltiples aplicativos móviles utilizados muestran que el interés y valoración de la comunidad sigue en aumento⁽⁴⁻⁷⁾.

El informe estadístico del INEI respecto a las tecnologías de información y comunicación (TIC) muestra que a marzo del 2022 el 95% de los hogares en el Perú tuvo acceso por lo menos a una TIC⁽⁸⁾. Algunos grupos poblacionales tienen conocimiento y experiencia en el uso de estas tecnologías; otros podrían necesitar capacitación y seguimiento mediante mensajes de texto y llamadas⁽⁹⁾.

Para implementar intervenciones de salud basadas en aplicativos móviles es indispensable identificar el nivel de conocimiento, interés y usabilidad de la población. Esto permite la pertinencia de la intervención y el reforzamiento de los conocimientos y habilidades en el uso de los aplicativos, incrementando las posibilidades de éxito⁽¹⁰⁻¹²⁾. Los cuestionarios SUS, PSSUQ, TAM, CSUQ, Health-ITUES, USE, CSQ, UTAUT, QUIS, UEQ y ASQ son los más frecuentemente utilizados para evaluar la satisfacción, usabilidad, aceptación y resultados de calidad de los servicios de salud móvil (mHealth)⁽¹³⁾. Utilizar un cuestionario que satisfaga mejor las necesidades de un estudio de mHealth es un desafío para los investigadores.

El cuestionario desarrollado en esta investigación es una herramienta para identificar las características de la población y determinar la pertinencia de una intervención basada en el uso de un aplicativo móvil de salud y nutrición desarrollado por los autores. El aplicativo fue desarrollado en base a los datos de las tablas peruanas de composición de alimentos del Instituto Nacional de salud (INS) que incluye la información nutricional de los alimentos nativos del Perú⁽¹⁴⁾. Este es el único aplicativo disponible en la actualidad con una base de datos de alimentos nativos, propios del país, que

permite llevar un registro de la dieta para la población peruana. El aplicativo fue registrado en la plataforma de registro virtual de obras de la Dirección de Derecho de Autor del INDECOPI.

El objetivo del presente estudio fue determinar la validez de contenido y confiabilidad de un instrumento de medición del conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud

y nutrición con base de datos de alimentos nativos del Perú.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, para el cual se diseñó un cuestionario de 8 preguntas para identificar conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición con base de datos de alimentos nativos del Perú, en pacientes que utilizan habitualmente celular con acceso a internet.

Participantes

El cuestionario se aplicó en 32 participantes seleccionados aleatoriamente entre los pacientes adultos que portaban un celular y que acudieron a consulta externa en el Centro de Salud Amistad Perú Corea Bellavista, Callao. A todos los participantes se les explicó que el cuestionario tenía como finalidad medir el conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición desarrollado por los autores, que incluye información nutricional de alimentos nativos del Perú de las tablas peruanas de composición de alimentos del INS⁽¹⁴⁾. Se usó como criterio de elegibilidad de los participantes, los que habitualmente usan celular con acceso a internet y que utilizan aplicativos móviles.

Instrumento

El instrumento titulado "Cuestionario de conocimiento, valoración y usabilidad de un aplicativo móvil de salud y nutrición con base de datos de alimentos nativos del Perú, (CVU APP salud y nutrición)" (Material Suplementario), incluye las siguientes preguntas:

1. ¿Ha oído hablar de los aplicativos que se descargan en el celular?
2. ¿Cuál de los siguientes aplicativos conoce y qué tan frecuentemente los usa? (se incluyó una lista de los aplicativos más comunes)
3. ¿Usted sabe que existen aplicativos en el celular para informarse o conocer sobre aspectos de la salud?
4. ¿Usted ha usado alguna vez aplicativos en el celular para mejorar algún aspecto de su salud?
5. ¿Qué tan útil le parece tener aplicativos en su celular que le permitan mejorar aspectos de su salud y nutrición que incluya información sobre alimentos nativos del Perú?
6. ¿Qué tan importante le parece tener un aplicativo en su celular que le ayude a lograr sus metas de salud y nutrición con información sobre alimentos nativos del Perú? (mantenerse saludable, recobrar la salud, tener un estilo de vida adecuado, bajar de peso, hacer actividad física)
7. ¿Qué tan interesante le parece tener un aplicativo en su celular que brinde información sobre el valor nutricional de los alimentos que incluya alimentos nativos del Perú?
8. ¿Qué tan interesante le parece tener un aplicativo en su celular que le ayude a llevar un registro de su dieta para alcanzar un peso saludable y que incluya opciones de alimentos nativos del Perú?

Las preguntas 1, 2, 3 y 4 se formularon para ser respondidas con las opciones sí o no. Las preguntas 2, 5, 6, 7, y 8 se formularon para ser respondidas con escala de Likert con opciones: "todos los días" hasta "nunca" para medir la frecuencia de uso; y "muy útil/importante/interesante" hasta "nada útil/importante/interesante" para las preguntas de valoración.

El instrumento fue sometido a juicio de expertos para validación del contenido. El panel estuvo conformado por cinco expertos en educación, ciencias de la salud, salud digital, telemedicina y TIC.

Análisis de datos

Para medir la confiabilidad del instrumento se utilizó el estadístico Kuder Richardson (KR20) para las preguntas dicotómicas y para las preguntas de opción múltiple se utilizó el estadístico alfa de Cronbach. Para medir validez de contenido, los expertos evaluaron el cuestionario en 4 indicadores: coherencia, claridad, escala y relevancia. Cada pregunta del cuestionario propuesto fue evaluada según los 4 indicadores en una escala del 1 al 5. El cuestionario propuesto consistía en 8 preguntas. Siendo así que el puntaje máximo posible es 40 puntos para cada indicador (Material Suplementario).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y por el Comité de Ética para la Investigación de la Dirección Regional de Salud del Callao, como parte del proyecto de investigación "Eficacia de un aplicativo móvil para reducir el peso corporal en adultos con sobre peso u obesidad: Estudio preexperimental". Se explicó deta-

lladamente a los participantes las características y finalidad de la investigación y el consentimiento informado previo a la aplicación del cuestionario.

RESULTADOS

Participaron del estudio 32 usuarios, con promedio de edad de 45 años, 78% de sexo femenino y todos con grado de instrucción secundaria completa o educación superior.

En la figura 1 se muestra el puntaje total de cada experto respecto a la validez del contenido del cuestionario, en las categorías coherencia, claridad, escala y relevancia.

En la figura 2 se muestra el número de participantes que conocían los diferentes aplicativos de uso común en los teléfonos celulares. En la figura 3 se muestra que para las cuatro preguntas de valoración, la respuesta más frecuente fue que un aplicativo para la salud es muy útil, importante e interesante. En la figura 4 se muestra que de los aplicativos más comunes, los más frecuentemente utiliza-

dos fueron el WhatsApp, el Facebook, el Tik Tok y los aplicativos de bancos.

Para los ítems dicotómicos de la dimensión conocimiento, se obtuvo un KR20 igual a 0,72. En la escala de Likert de la dimensión valoración se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach igual a 0,74. La escala ordinal de la dimensión usabilidad obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach igual a 0,75. El instrumento demostró tener una alta confiabilidad en las tres dimensiones, así como adecuada validez interna.

DISCUSIÓN

Los hallazgos del estudio muestran que el conocimiento, la valoración y la usabilidad de aplicativos móviles en los participantes fue muy frecuente y favorable. Este instrumento, aplicado en 32 participantes, demostró a través del análisis estadístico, su confiabilidad y validez interna, habiendo obtenido un KR20 igual a 0,72 para los ítems dicotómicos de la dimensión conocimiento, para la escala de Likert de la dimensión valoración obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach igual a 0,74 y un coeficiente

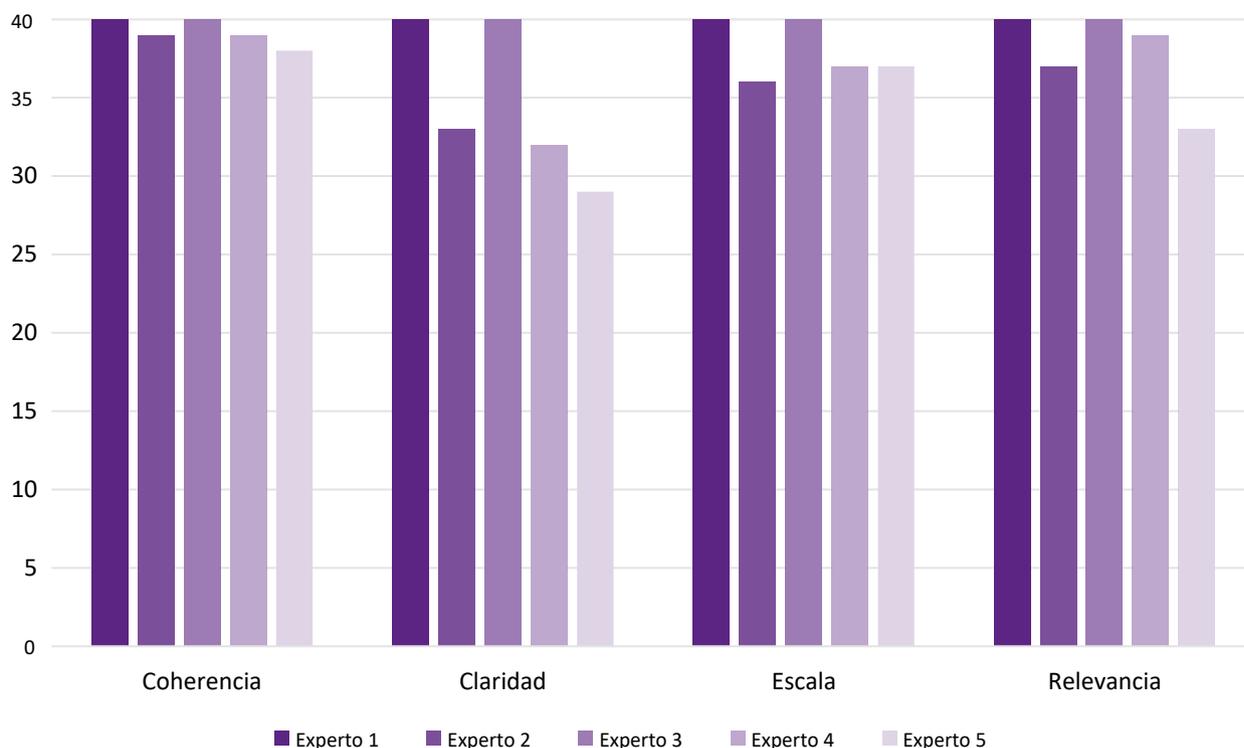


Figura 1. Validez de contenido por el panel de expertos.

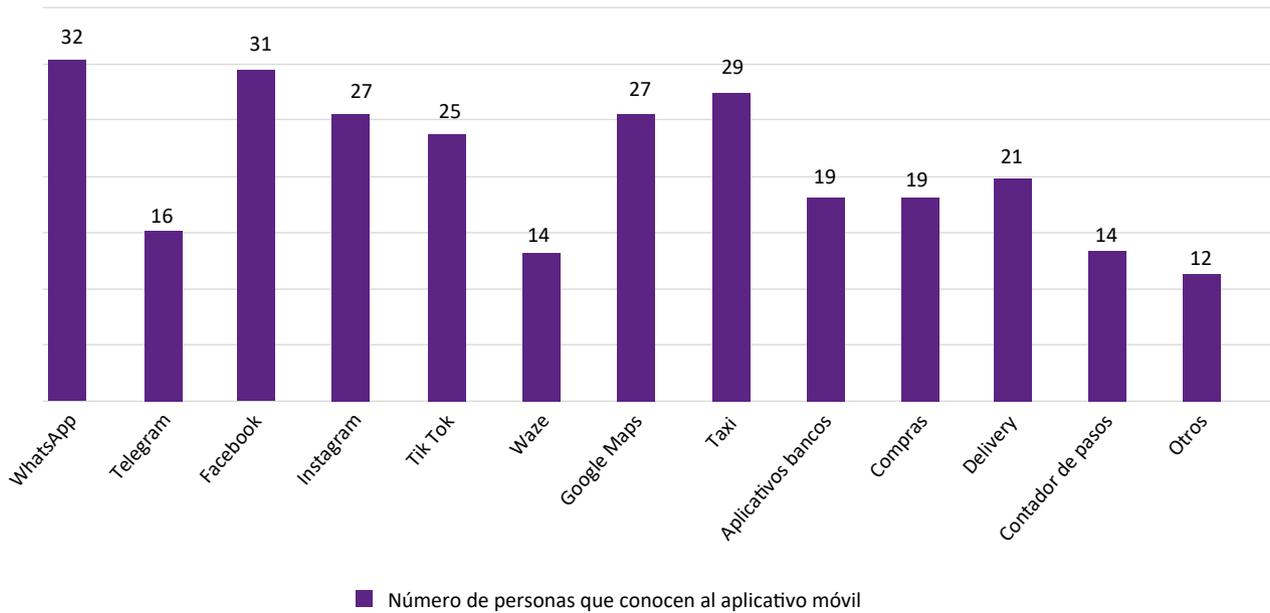


Figura 2. Participantes con conocimiento de aplicativos móviles.

alfa de Cronbach igual a 0,75 para la escala ordinal de la dimensión usabilidad.

Si bien existen aplicativos de uso frecuente ⁽¹³⁾, contar con un instrumento va-

lidado, diseñado específicamente para medir el conocimiento, valoración y usabilidad de aplicativos móviles con enfoque en salud y nutrición fue indispensable para efectos de la investigación del aplicativo móvil

creado por los autores, teniendo en cuenta que la base de datos de los alimentos que muestra el aplicativo contiene información nutricional sobre alimentos nativos, con la denominación típica de nuestro país.

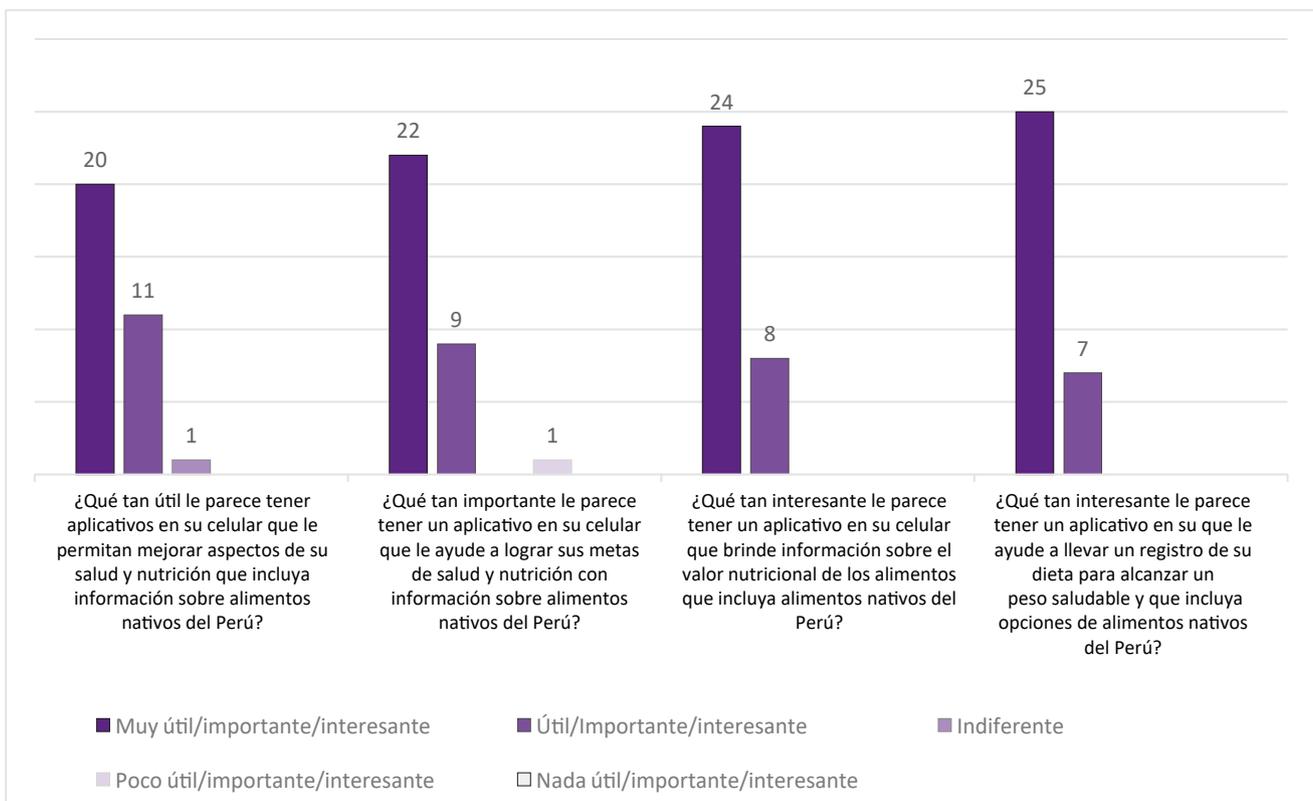


Figura 3. Valoración de aplicativos móviles.

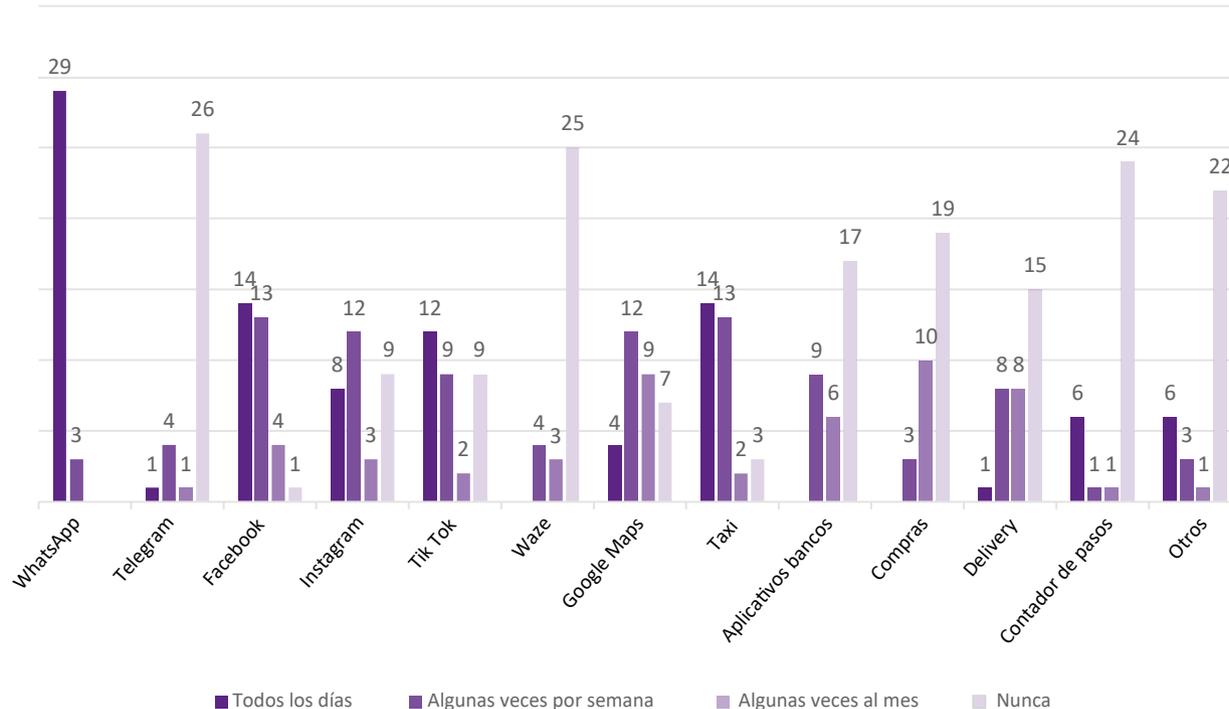


Figura 4. Frecuencia de uso de aplicativos móviles.

Por otra parte, se observó que las personas en mayoría utilizaban smartphone con acceso a internet, lo que guarda relación con un estudio de Ipsos “El smartphonero hábitos, usos y tendencias” de noviembre del 2021, el cual reporta que el 83% de la población urbana usa smartphone ⁽¹⁵⁾. Además, según la encuesta de hábitos y usos hacia el smartphone en Perú urbano de Ipsos de octubre del 2020, destacan el WhatsApp 97%, las redes sociales 91%, hacer/contestar llamadas 66%, buscar información 59%, escuchar música 57%, hacer videollamadas 49%, enviar/leer correos electrónicos 44% y jugar 43% ⁽¹⁶⁾, estos resultados coinciden con los hallazgos de nuestra investigación, en la que se encontró que el 100% de los participantes conoce el WhatsApp y más del 90% lo utiliza todos los días. Otro dato similar es que más del 90% de los participantes conoce el Facebook y los aplicativos de banco, así como otras redes sociales.

Con relación a la valoración, la mayoría de los participantes respondió que les parece muy útil, importante e interesante. En cuanto al uso de los aplicativos, el WhatsApp, Facebook y aplicativos de

bancos, son los más utilizados. De acuerdo con la investigación de Ipsos de hábitos, usos y actitudes hacia el internet de junio del 2020, el smartphone es el dispositivo más utilizado para conectarse a internet, siendo que el 64% de los encuestados lo utiliza ⁽¹⁷⁾. Esto indica que las intervenciones de salud basadas en aplicativos móviles son estrategias con un alcance significativo ^(1,2).

El proceso de validación del instrumento ha seguido los pasos requeridos para demostrar su validez interna y su confiabilidad. Para garantizar la calidad de la medición de los instrumentos es imprescindible que sean sometidos a un proceso de validación ⁽¹⁸⁾. En esta investigación se utilizaron los coeficientes estadísticos Kuder Richardson y Alfa de Cronbach que son métodos usados para medir la consistencia interna de un instrumento.

El instrumento ha sido diseñado para ser utilizado en la investigación de un nuevo aplicativo móvil con la finalidad que los profesionales de la salud y las personas en general puedan controlar aspectos de su salud y nutrición. Para implementar una estrategia de salud basa-

da en aplicativos móviles, es muy importante conocer tres aspectos: en primer lugar, el conocimiento sobre el uso de aplicativos móviles, por otro lado, si los encuestados consideran importante el tener un aplicativo que le ayude en su salud y finalmente la usabilidad de los aplicativos que existen y cuán frecuentemente son utilizados. Estas tres dimensiones fueron confirmadas en la investigación del instrumento.

Finalmente, la aplicación del instrumento validado en esta investigación es útil para demostrar que la población puede utilizar un aplicativo en su celular para mejorar aspectos de su salud y nutrición, y que si bien existen numerosos cuestionarios sobre este tópico, la originalidad del mismo se sustenta en que los alimentos que se consideran en la base de datos del aplicativo, utilizan la denominación típica de los alimentos preparados en nuestro país y eso favorece un mejor control de su salud, en este caso referido a su peso corporal.

Los resultados obtenidos han demostrado que los ítems son confiables para el objetivo para el que fueron diseñados.

Concluimos que el estudio cumple con el objetivo de determinar la validez interna y confiabilidad del cuestionario; por lo que se puede afirmar que el instrumento es adecuado para ser aplicado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alòs F, Puig-Ribera A. Clinical use of wearables and Mobile Apps (mHealth) to change patient's lifestyles through a primary care-based approach: A narrative review. *Atencion Primaria Práctica*. 2021;3(Supp 1):100122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appr.2021.100122>
- Majumder S, Mondal T, Deen MJ. Wearable Sensors for Remote Health Monitoring. *Sensors*. 2017;17(1): 130. DOI: 10.3390/s17010130
- Papageorgiou A, Strigkos M, Politou E, Alepis E, Solanas A, Patsakis C. Security and Privacy Analysis of Mobile Health Applications: The Alarming State of Practice. *IEEE Access*. 2018;6:9390-403. DOI: 10.1109/ACCESS.2018.2799522
- Byambasuren O, Beller E, Glasziou P. Current Knowledge and Adoption of Mobile Health Apps Among Australian General Practitioners: Survey Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(6). DOI: 10.2196/13199
- GSMA [Internet]. The Mobile Economy 2020 [Fecha de acceso: 7 de abril 2024]. Disponible en: https://www.gsma.com/solutions-and-impact/connectivity-for-good/mobile-economy/wp-content/uploads/2020/03/GSMA_MobileEconomy2020_Global.pdf
- Baxter C, Carroll JA, Keogh B, Vandelanotte C. Assessment of Mobile Health Apps Using Built-in smartphone Sensors for Diagnosis and Treatment: Systematic Survey of Apps Listed in International Curated Health App Libraries. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Feb 3;8(2):e16741. DOI: 10.2196/16741
- Research 2 Guidance [Internet]. The current status and trends of the mHealth app market, 2016 [Fecha de acceso: 7 de abril 2024]. Disponible en: www.research2guidance.com
- Instituto Nacional de Estadística e Informática [Internet]. Informe técnico Estadísticas de Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) en Hogares, INEI 2022 [Fecha de acceso: 6 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/02-informe-tecnico-tic-i-trimestre-2022.pdf>
- Eisenhauer CM, Brito F, Kupzyk K, Yoder A, Almeida F, Beller RJ, et al. Mobile health assisted self-monitoring is acceptable for supporting weight loss in rural men: a pragmatic randomized controlled feasibility trial. *BMC Public Health*. 18 de Agosto de 2021;21(1). DOI: 10.1186/s12889-021-11618-7
- Villinger K, Wahl DR, Boeing H, Schupp HT, Renner B. The effectiveness of app-based mobile interventions on nutrition behaviours and nutrition-related health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 1 de octubre de 2019;20(10):1465-84. DOI: 10.1111/obr.12903
- Schoeppe S, Alley S, Van Lippevelde W, Bray NA, Williams SL, Duncan MJ, et al. Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 7 diciembre de 2016;13(1). DOI: 10.1186/s12966-016-0454-y.
- Semper HM, Povey R, Clark-Carter D. A systematic review of the effectiveness of smartphone applications that encourage dietary self-regulatory strategies for weight loss in overweight and obese adults. *Obes Rev*. 2016 Sep;17(9):895-906. DOI:10.1111/obr.12428.
- Hajesmaeel-Gohari S, Khordastan F, Fatehi F, Samzadeh H, Bahaadinbeigy K. The most used questionnaires for evaluating satisfaction, usability, acceptance, and quality outcomes of mobile health. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 Dec 1;22(1). DOI: 10.1186/s12911-022- 01764-2
- Instituto Nacional de Salud [Internet]. Tablas peruanas de composición de alimentos 10ma ed. – Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2017 [Fecha de acceso: 6 de abril 2024]. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/20.500.14196/1034/tablas-peruanas-QR.pdf>
- Ipsos [Internet]. Encuesta "El smartphonero hábitos, usos y tendencias" Ipsos 2021 [Fecha de acceso: 4 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.ipsos.com/es-pe/ usos-del-smartphone-en-la-vida-cotidiana-2021>
- Ipsos [Internet]. Encuesta "Hábitos y usos hacia el smartphone en Perú urbano" Ipsos 2020 [Fecha de acceso: 4 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.ipsos.com/es-pe/habitos-y-usos-hacia-el-smartphone>
- Ipsos [Internet]. Encuesta "Hábitos, usos y actitudes hacia el internet" Ipsos 2020 [Fecha de acceso: 4 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.ipsos.com/es-pe/habitos-y-actitudes-hacia-internet-en-el-peru-urbano-2020>
- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales A. Revisión ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud?. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2011;34(1):63-72

Coriorretinitis en una paciente con histoplasmosis diseminada y lupus eritematoso sistémico

Chorioretinitis in a patient with disseminated histoplasmosis and systemic lupus erythematosus

Daniel Cruz Chagua ^{1,a}, Manuel López Fuentes ^{1,b}, Janeth Villegas Guzmán ^{1,c}, Bety Yáñez Álvarez ^{1,d}

¹ Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

^a Médico residente de oftalmología, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6630-5323>

^b Médico especialista en anatomía patológica, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6434-7284>

^c Médica especialista en reumatología, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7836-211>

^d Médica especialista en oftalmología, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-5863>

An Fac med. 2024;85(2):185-188. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.25891>.

Correspondencia:

Bety Yáñez Álvarez

byanez@hotmail.com

Recibido: 13 de octubre 2023

Aprobado: 13 de enero 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores: DCC, BYA, JVG participaron en la concepción, diseño y redacción del artículo. BYA y JVG realizaron la revisión crítica del artículo y aprobación de su versión final. MLF realizó el estudio anatómico-patológico y aportó las imágenes de la patología.

Citar como: Cruz D, Lopez M, Villegas J, Yáñez B. Coriorretinitis en una paciente con histoplasmosis diseminada y lupus eritematoso sistémico. *An Fac med.* 2024; 85(2):185-188. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.25891>.

Resumen

La histoplasmosis diseminada (HD) es una infección micótica sistémica, donde el *Histoplasma capsulatum* se disemina desde los pulmones a diferentes órganos vía hemática. Se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos graves que proceden o han visitado regiones endémicas. Reportamos el caso de una mujer de 39 años, con lupus eritematoso sistémico (LES) de 11 años de evolución, en tratamiento con inmunosupresores y corticoides, que desarrolló la forma diseminada de la enfermedad (pulmones, piel, lengua, coriorretina). Se ha descrito la asociación LES e HD, siendo el curso variable dependiendo del grado de inmunosupresión. Ante la presencia de coriorretinitis con otras manifestaciones sistémicas localizadas en pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes se debe tener una alta sospecha de HD en el diagnóstico diferencial.

Palabras clave: Coriorretinitis; *Histoplasma capsulatum*; Histoplasmosis; Lupus Eritematoso Sistémico (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Disseminated histoplasmosis (HD) is a systemic fungal infection, where *Histoplasma capsulatum* spreads from the lungs to different organs via the blood. It occurs mainly in severely immunocompromised patients who come from or have visited endemic regions. We report the case of a 39-year-old woman with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) of 11 years of evolution, treated with immunosuppressants and corticosteroids, who developed the disseminated form of the disease (lungs, skin, tongue, chorioretina). The association SLE and HD has been described, being the course variable depending on the degree of immunosuppression. In the presence of chorioretinitis with other localized systemic manifestations in patients with SLE or other autoimmune diseases, HD should be highly suspected in the differential diagnosis.

Keywords: Chorioretinitis; *Histoplasma capsulatum*; Histoplasmosis; Lupus Erythematosus, Systemic (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis sistémica oportunista, se adquiere al inhalar esporas del hongo *Histoplasma capsulatum* (Hc). La infección tiene un amplio espectro clínico, desde la forma asintomática localizada hasta la forma diseminada. La forma de presentación depende de la respuesta del sistema inmune del huésped, el tamaño del inóculo inhalado y la virulencia del hongo⁽¹⁾.

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) dos factores incrementan el riesgo de desarrollar la forma más agresiva de la histoplasmosis, la forma diseminada⁽²⁾. Un primer factor es la farmacoterapia con inmunosupresores como la ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, azatioprina, corticoides a dosis altas, entre otras drogas. El segundo son los mecanismos fisiopatológicos propios del LES: linfopenia, disfunción de los linfocitos T, neutropenia y alteraciones de la vía del complemento.

La patología ocular más conocida debida al Hc es el Síndrome de Presunta Histoplasmosis Ocular (SPHO). Esta presentación se da en pacientes que viven en áreas endémicas. Es asintomática por muchos años y la baja de la visión se presenta cuando hay una membrana macular neovascular.

Reportamos el caso de una paciente con LES en tratamiento con inmunosupre-

sores, que desarrolló histoplasmosis diseminada (HD) en pulmones, piel, lengua y ojos (coriorretinitis). Se obtuvo el consentimiento de la paciente para la publicación de este reporte.

REPORTE DE CASO

Reportamos el caso de una mujer de 39 años, natural de Chanchamayo y procedente de Lima. Refirió continuos viajes a la selva (Junín) por actividad comercial. Fue diagnosticada con LES en el 2010. Hasta 3 semanas antes de su hospitalización, fue tratada con hidroxicloroquina 400 mg/día, prednisona 30 mg/día, micofenolato mofetilo 3 g/día y enalapril 10 mg/día. Previamente, la paciente usó ciclofosfamida con 6 pulsos de 1 g.

La paciente acudió a emergencia, al presentar desde hace 3 años lesiones cutáneas en las piernas de 3 x 4cm duras, profundas que duraban 3 semanas y remitían dejando máculas oscuras. Cuatro meses antes del ingreso reaparecen las lesiones, que se extienden a muslos y glúteos. Tres meses antes, aparecen diarreas de 7 a 8 veces por día, dolor abdominal y baja de peso (8Kg). Asimismo, tos crónica sin expectoración a predominio vespertino. Un mes antes, aparece fístula con secreción purulenta en glúteo derecho, sensación de alza térmica y úlcera dolorosa en lengua y paladar.

En el examen físico al ingreso, la paciente tuvo piel con placas induradas, dolorosas, de color violáceo, con bordes eritematosos en caras laterales de muslos, y úlcera con borde necrótico en región poplítea derecha. En mucosa oral hubo una úlcera de 1 x 1,6 cm en borde lingual izquierdo (Figura 1). Se encontró una fístula perianal en glúteo derecho. En pulmones se encontró murmullo vesicular que pasa bien en ambos campos. En el examen de abdomen hubo hepatomegalia. Se identificó artritis de metacarpo falanges y rodillas.

Se planteó el diagnóstico de tuberculosis sistémica: cutánea, intestinal, pulmonar versus micosis sistémica y LES activo, a descartar paniculitis lúpica versus vasculitis. En la tomografía computada de tórax se observaron lesiones micronodulares diseminadas en ambos campos pulmonares.

En los exámenes de laboratorio, los hallazgos fueron un hemoglobina de 10,3 g/dL, leucocitos de 4740 x 10³ / μL (linfocitos: 171), plaquetas de 267 x 10³ / μL, velocidad de sedimentación glomerular de 50 mm/h. La proteinuria de 24 h fue 0,946 g (VN ≤ 0,04). Los hemocultivos fueron negativos. El mielograma mostró médula ósea reactiva a infección. La baciloscopia y Gene Xpert para tuberculosis en esputo y lavado bronquio-alveolar fueron negativos.

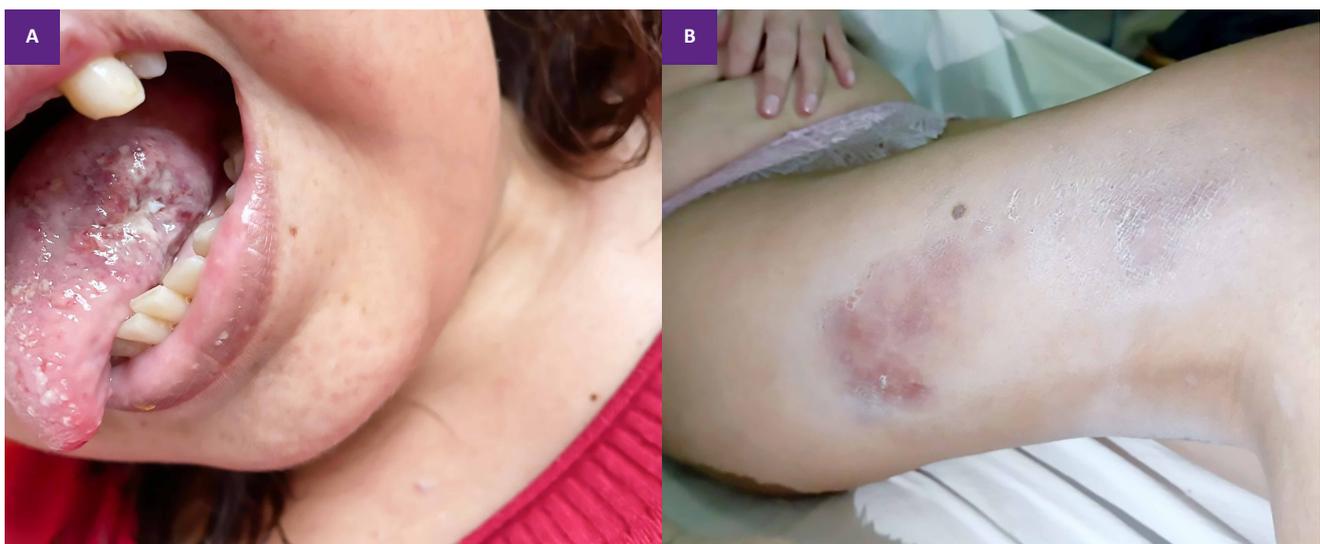


Figura 1. A. Úlcera lingual, B. Placa indurada en muslo.

La biopsia de lengua demostró glositis crónica activa, con estructuras levaduriformes que resaltan con coloraciones PAS, GIEMSA.

El cuadro histopatológico fue compatible con úlcera por Hc (Figura 2). Los hallazgos fueron similares en biopsias cutáneas de glúteo, muslos, región poplítea y mucosa endobronquial. La paciente fue evaluada por el servicio de infectología y se le diagnosticó HD por compromiso mucosa oral, cutáneo y pulmonar.

Se inició tratamiento con anfotericin B deoxicolato 50 mg EV / 24 h. Fue evaluada por el servicio de oftalmología, debido a la presentación de diplopía leve en la visión de cerca de una semana de evolución. Al examen se le halló, agudeza visual 20/40 en ambos ojos, retracción de párpado superior de ojo derecho (OD), proptosis leve de órbita derecha. La

pupila estuvo midriática en ojo izquierdo (OI). Los movimientos oculares estuvieron conservados en ambos ojos. El fondo de ojo tuvo lesiones hipopigmentadas en polo posterior a predominio de OI. La paciente fue diagnosticada con coriorretinitis mayor de OI (Figura 3). La paciente evolucionó con cuadriparesia flácida, hiporreflexia en miembros superiores, falla ventilatoria y multiorgánica, y falleció.

DISCUSIÓN

En el Perú hay zonas endémicas de histoplasmosis, con incidencia elevada en Huánuco (Junín), Ucayali, Loreto y San Martín⁽³⁾. La HD es común en personas con alteración de la inmunidad celular: pacientes con VIH/SIDA^(3,4), neoplasias hematológicas, trasplantados, deficiencia congénita de linfocitos T, terapia con corticoides, inmu-

nosupresores, enfermedades autoinmunes como LES, artritis reumatoide, dermatomiositis, entre otras⁽⁵⁾.

Las infecciones micóticas invasivas causadas por *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Cándida* spp., *Histoplasma* spp. son enfermedades emergentes en pacientes con LES. Estas infecciones generan altas tasas de mortalidad, 16,6 % en China⁽⁶⁾ y 70% en México⁽⁷⁾. Estudios en América Latina muestran prevalencias más elevadas, Colombia⁽²⁾ con 7,5% y Argentina⁽⁸⁾ con 8%.

En la paciente, los principales factores de riesgo para desarrollar HD fueron: LES activo, expresado por linfopenia, artritis de rodillas, proteinuria $> 0,5$ mg /24 horas, uso prolongado y altas dosis de prednisona, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato mofetilo⁽²⁾.

La presentación clínica de la HD puede sobreponerse a las manifestaciones de

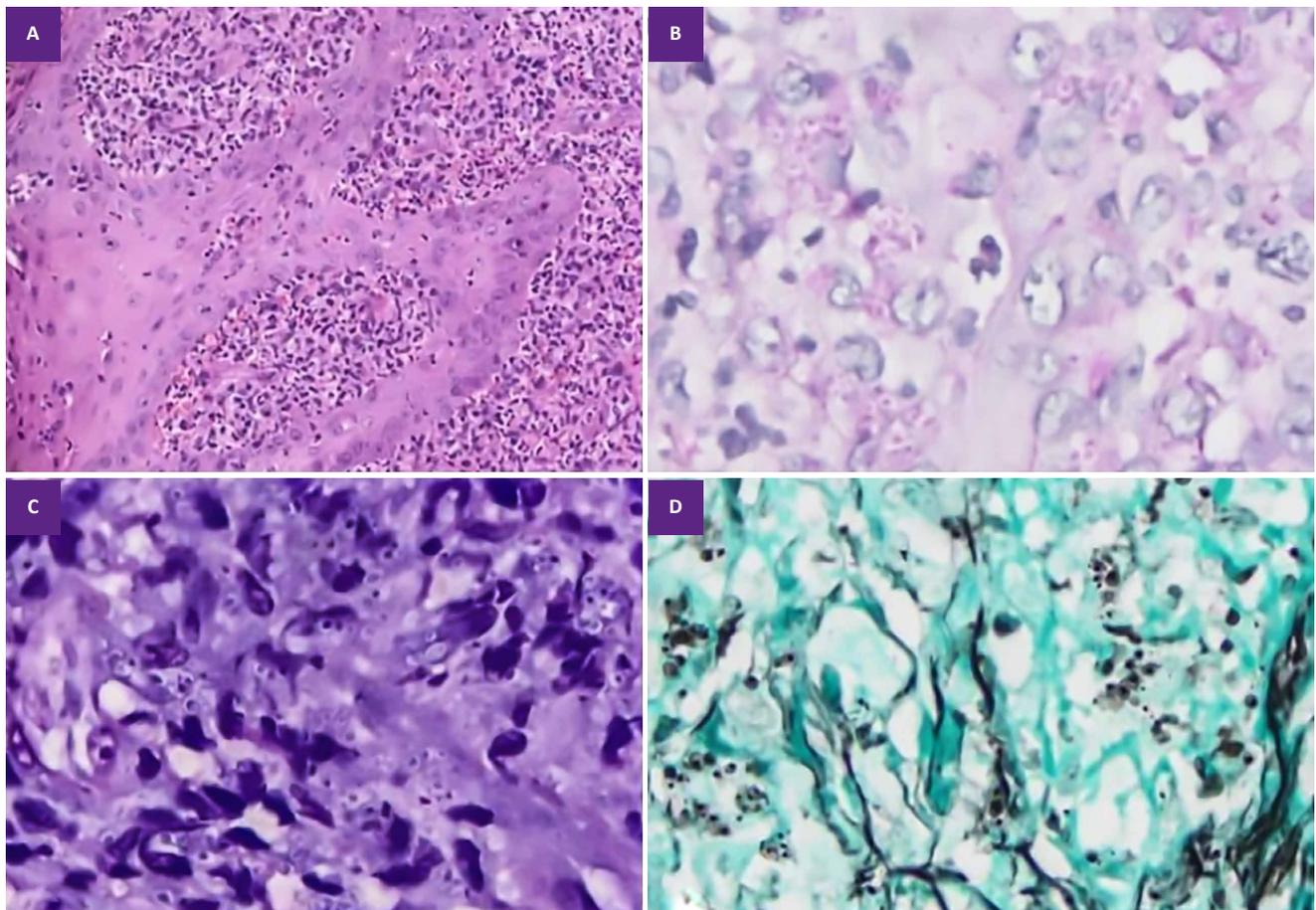


Figura 2. Biopsia de úlcera de la lengua. Imagen **A**, 20X: Mucosa lingual con marcado infiltrado inflamatorio mixto linfoplasmohistiocitario y neutrofílico con estructuras levaduriformes pequeñas (2-4 μ m) redondeadas/ovoideas intracelulares (histiocitarias) que presentan artefacto de retracción y apariencia pseudoencapsulada que resaltan con las coloraciones de PAS (Imagen **B**, 40X), giemsa (Imagen **C**, 40X) y plata metenamina (Imagen **D**, 40X).

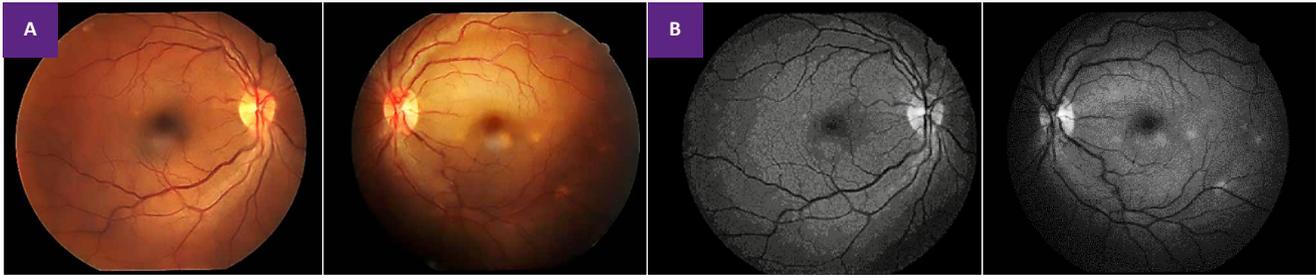


Figura 3. A. Retinografías que muestra lesiones coriorretinales hipopigmentadas a predominio del ojo izquierdo, **B.** filtro libre de rojo

actividad del LES, siendo difícil diferenciar⁽⁹⁻¹¹⁾. La paciente presentó HD crónica afectando la piel (paniculitis), lengua (úlceras), pulmón, demostrado por histopatología y lesiones coriorretinales sugerentes de histoplasmosis ocular. Por falta de necrosis, no se pudo demostrar la diseminación en otros órganos como sistema nervioso central, gastrointestinal, entre otros. En este caso, el diagnóstico fue por histopatología en muestras de piel, lengua y pulmón.

La patología ocular más conocida debida al Hc es el SPHO, se da en pacientes de áreas endémicas. Cursa asintomático por años y la baja de la visión se presenta cuando hay una membrana macular neovascular. La coriorretinitis aguda es asintomática, por lo tanto, hay pocos informes de casos en la literatura que documenten los hallazgos asociados, su historia natural, así como su identificación en biopsias oculares^(11,12). Además de una uveítis posterior, SPHO típica y una presentación similar a la endoftalmítis, el histoplasma puede causar pan uveítis progresiva crónica invasiva con grandes lesiones de coriorretinitis que pueden empeorar con el uso de esteroides, invadir la esclerótica y el iris, y justificar un tratamiento antifúngico prolongado^(13,14).

No está demostrada la presencia de Hc en el SPHO, por eso, es considerada una complicación de la infección más que una infección activa. El cuadro clínico clásico caracterizado por cicatrices coriorretinianas redondas en perforación, atrofia peripapilar, ausencia de vitritis, no causaría síntomas visuales, pero la presencia de

membrana neovascular sí produce pérdida de la visión⁽¹²⁾. La paciente presentó proptosis del ojo derecho no atribuible al Hc. Los signos focales de coriorretinitis al examen de fondo de ojo no afectaron su agudeza visual.

En conclusión, ante la presencia de coriorretinitis con manifestaciones sistémicas en pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes se debe tener una alta sospecha de HD en el diagnóstico diferencial, para iniciar el tratamiento y mejorar el pronóstico del paciente.

AGRADECIMIENTOS

A los Servicios de Oftalmología, Reumatología y Anatomía Patológica del Hospital Nacional Dos de Mayo por las facilidades prestadas para realizar este reporte de caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chinchá O, Bustamante B. Disseminated histoplasmosis in Peruvian non-HIV patients: an underrecognized endemic disease. *J Mycol Med.* 2021;31(4):101177. DOI: 10.1016/j.mycmed.2021.101177
2. Santamaría-Alza Y, Sánchez-Bautista J, Fajardo-Rivero JF, Figueroa CL. Invasive fungal infections in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(7):1116-1122. DOI: 10.1177/0961203318763743
3. Sánchez-Saldaña L, Galarza C, Cortez F. Infecciones micóticas sistémicas profundas: histoplasmosis. *Dermatol Perú.* 2010; 20 (2):1-14. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v20_n2/pdf/a08v20n2.pdf
4. Pérez-Lazo G, Maquera-Afaray J, Mejía CR, Castillo R. Histoplasmosis diseminada e infección por VIH:

serie de casos en un hospital peruano. *Rev Chilena Infectol.* 2017; 34:365-9. DOI: 10.4067/s0716-10182017000400365

5. Butt DN, Warraich MS, Balakrishna AM, Ismayl M, Liaqat S, Butt KN, *et al.* Histoplasmosis presenting as colitis and blood dyscrasias in a patient with systemic lupus erythematosus. *PROC (Bayl Univ Med Cent).* 2022;35(3):350-351. DOI:10.1080/08998280.2022.2035163
6. Chen G, Chen Y, Zhu C. Invasive fungal infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2012;31(7):1087-91. DOI: 10.1007/s10067-012-1980-x
7. Martínez-Martínez MU, Herrera-Van Oostdam D, Román-Acosta S, Magaña-Aquino M, Baranda-Cándido L, Abud-Mendoza C. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2012;39(9):1814-18. DOI: 10.3899/jrheum.111498
8. Vinicki JP, Catalan Pellet S, Pappalardo C, Cruzat VC, Spinetto MA, Dubinsky D, *et al.* Invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013; 22 (9): 892-98. DOI: 10.1177/0961203313496342
9. Peinado-Acevedo JS, Varela DC, Hidrón A. Concomitant onset of systemic lupus erythematosus and disseminated histoplasmosis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (9):1673-1680. DOI: 10.1007/s00296-020-04739-6
10. Lim SY, Kijisrichareanchai K, Winn R. Progressive disseminated histoplasmosis in systemic lupus erythematosus-an unusual presentation of acute tenosynovitis and a literature review. *Clin Rheumatol.* 2013; 32:135-9. DOI: 10.1007/s10067-012-2102-5
11. Craig E, Suie T. Histoplasma capsulatum in human ocular tissue. *Arch Ophthalmol.* 1974;91(4):285-89. DOI: 10.1001/archophth.1974.03900060295010
12. Prasad AG, Van Gelder RN. Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16(6):364-68. DOI: 10.1097/01.icu.0000188321.61101.93
13. Sinha R, Raju S, Garg SP, Venkatesh P, Talwar D. Presumed ocular histoplasmosis syndrome in India. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15(4):315-7. DOI: 10.1080/09273940701375428.
14. Ankush K, Padmamalini M, Srinivasan S, Prathima KM, Jaydev Y, Renuka, *et al.* Diagnostic and Therapeutic Challenges in Ocular Histoplasmosis – A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022; 30 (1):149 – 52. DOI: 10.1080/09273948.2020.1797114

Glomerulonefritis focal y segmentaria post COVID-19 en una paciente lúpica

Focal and segmental glomerulonephritis post COVID-19 in a lupus patient

Cristhian A. Vizcarra-Vizcarra^{1,3,a}, Vanessa Chávez-Barrios^{1,b}, Melannie Taco-Flores^{1,c}, Eduardo Chávez-Velásquez^{1,4,d}, Carmen Asato-Higa^{2,e}, Julia Sumire-Umeres^{2,f}

¹ Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa, Perú.

² Patólogas AS SAC. Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina, Universidad Católica de Santa María. Arequipa, Perú.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú.

^a Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1068-7793>

^b Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6920-0573>

^c Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4299-1216>

^d Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6544-4644>

^e Médico anatómo-patólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8274-8893>

^f Médico anatómo-patólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-3783>

An Fac med. 2024;85(2):189-192./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27248>.

Correspondencia:

Cristhian Adolfo Vizcarra Vizcarra
cristhianvizcarra12@hotmail.com

Recibido: 2 de febrero 2024

Aprobado: 3 de mayo 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores: CWV contribuyó en la concepción y diseño del manuscrito, recolección y análisis de los datos. VCB contribuyó en la recolección y el análisis de los datos. MTF contribuyó en la recolección y el análisis de los datos. ECV, CAH, y JSU participaron en el análisis de datos. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito, su revisión crítica, y aprobación de la versión final.

Citar como: Vizcarra-Vizcarra C, Chávez-Barrios V, Taco-Flores M, Chávez-Velásquez E, Asato-Higa C, Sumire-Umeres J. Glomerulonefritis focal y segmentaria post COVID-19 en una paciente lúpica. An Fac med. 2024;85(2): 189-192 . DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27248>.

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 29 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica, lupus eritematoso sistémico, sin criterios de nefritis lúpica, quien desarrolló infección por SARS-COV-2, y cursó con injuria renal aguda, requiriendo diálisis. La biopsia renal mostró glomeruloesclerosis focal y segmentaria, variante perihilar y evidencia de esclerosis avanzada. Sin embargo, recuperó función renal varios meses después, sin inmunosupresión, por lo que se consideró que el daño glomerular y la injuria renal aguda fueron secundarios a la infección por COVID-19. Dado que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, se presentó en pacientes con COVID-19, pero fue infrecuente su asociación en pacientes que, además tuvieron lupus eritematoso sistémico, se reporta este caso.

Palabras clave: Glomerulonefritis; Lesión Renal Aguda; COVID-19; Lupus Eritematoso Sistémico; Microscopía Electrónica (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

We present the case of a 29-year-old woman, with a diagnosis of chronic kidney disease, systemic lupus erythematosus without lupus nephritis criteria, who developed SARS-COV-2 infection, and had acute kidney injury, requiring dialysis. Renal biopsy showed focal segmental glomerulosclerosis, perihilar variant, and evidence of advanced sclerosis. However, renal function recovered several months later, without immunosuppression, so the glomerular damage and acute kidney injury were considered to be secondary to the COVID-19 infection. Since focal and segmental glomerulosclerosis occurred in patients with COVID-19, but its association was infrequent in patients who also had systemic lupus erythematosus, this case is reported.

Keywords: Glomerulonephritis; Acute Kidney Injury; COVID-19; Systemic Lupus Erythematosus; Electron Microscopy (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Tras la pandemia por el nuevo coronavirus (COVID-19), se ha reportado que la infección viral puede desencadenar daño renal, manifestado como injuria renal aguda, hematuria, albuminuria o proteinuria nefrótica ⁽¹⁾, producto de múltiples cambios glomerulares e intersticiales, que incluyen expansión mesangial, hialinosis arteriolar, arteriosclerosis, isquemia glomerular, trombos de fibrina, proliferación endotelial, edema intersticial, pérdida del borde en cepillo y necrosis tubular aguda ⁽²⁾. Este daño estaría mediado por diversos mecanismos como: la invasión directa del riñón, debido a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2 en las células renales; la tormenta de citoquinas y nefritis intersticial aguda inducida por el propio virus y fármacos ⁽³⁾.

Se han descrito diversas glomerulopatías desencadenadas por el COVID-19 ⁽⁴⁾. El espectro clínico encontrado abarca desde glomerulopatía colapsante, glomeruloesclerosis focal y segmentaria no colapsante, podocitopatía, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis por inmunocomplejos, nefritis lúpica hasta nefritis túbulo intersticial aguda e infarto renal ⁽³⁻⁶⁾. Kudose *et al.* ⁽⁵⁾, encontraron que la glomerulopatía colapsante fue la forma histológica más frecuente en pacientes con COVID-19, y esto fue reportado por varios autores ⁽⁷⁻⁹⁾. También se encontró podocitopatía aislada o asociada a glomerulopatía colapsante ⁽⁶⁾.

Gran parte de los pacientes que desarrollaron injuria renal aguda y glomerulopatía colapsante post COVID-19, requirieron terapia de reemplazo renal ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sólo en algunos casos se administró corticoides o inmunosupresores ^(8,11) y el pronóstico fue malo con una evolución tórpida y permanencia en diálisis.

Presentamos el caso de una paciente de 29 años, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 4, lupus eritematoso sistémico (desde el 2011) y nefritis lúpica clase IV+V por biopsia renal en el 2017, con remisión de enfermedad y múltiples esquemas de tratamiento, quien, desde el 2021, tras desarrollar infección por COVID-19, presentó injuria renal aguda y compromiso de la función

renal con ingreso a diálisis por anuria, por lo que se le realizó nueva biopsia renal cuyo resultado fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), variante perihiliar. Debido a que se trata de una asociación infrecuente y que nuestra paciente presentó una evolución renal atípica inducida por la infección por COVID-19, es que se presenta este reporte, el cual cuenta con el consentimiento informado de la paciente.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 29 años, procedente de Arequipa, Perú, con antecedente de lupus eritematoso sistémico (LES) desde el 2011, que debutó con compromiso respiratorio, hematológico y articular, e inició tratamiento regular con prednisona y ciclofosfamida. Durante los años posteriores presentó múltiples recaídas y hospitalizaciones debido a actividad lúpica con compromiso pulmonar, sin actividad renal, recibiendo diversos esquemas inmunosupresores en base a corticoide y ciclofosfamida.

Posteriormente, el año 2017, ingresó por actividad lúpica renal y pulmonar con elevación de azoados, oliguria y hemorragia alveolar difusa, requiriendo pulsos de metilprednisolona e ingreso a unidad de cuidados intensivos. En dicha oportunidad, se le realizó biopsia renal (24/08/2017), la cual informó nefritis

lúpica clase IV G (A/C) + V (patrón morfológico membranoproliferativa) e inmunofluorescencia positiva “full house” y recibió prednisona y micofenolato al alta, con posterior remisión de la proteinuria. La evolución de la creatinina y la proteinuria desde el año 2017, se detallan en la figura 1.

En abril del 2021, paciente reingresó por síndrome nefrótico (proteinuria 3,8g), elevación de azoados, crisis hipertensiva e insuficiencia respiratoria aguda, recibiendo tratamiento con metilprednisolona 1 g/día por tres días y pulso con 1 g de rituximab (14/4/2021) por reumatología. Un mes después, fue nuevamente hospitalizada por anasarca y oliguria recibiendo el segundo pulso de rituximab 1 g (sólo recibió 2 dosis) y metilprednisolona 1 g/día por tres días, con reducción de proteinuria. Al alta, continuó con micofenolato 2 g/día, prednisona 20 mg/día y furosemida 20 mg/día con remisión de la proteinuria, pero con elevación de azoados persistente, siendo evaluada en forma irregular por la pandemia COVID-19 y por mala adherencia al tratamiento, además no fue consultada al servicio de nefrología, por lo que no se le realizó biopsia renal.

En noviembre del 2021, paciente ingresó en mal estado general con insuficiencia respiratoria severa por neumonía por SARS-CoV-2, requiriendo apoyo ven-

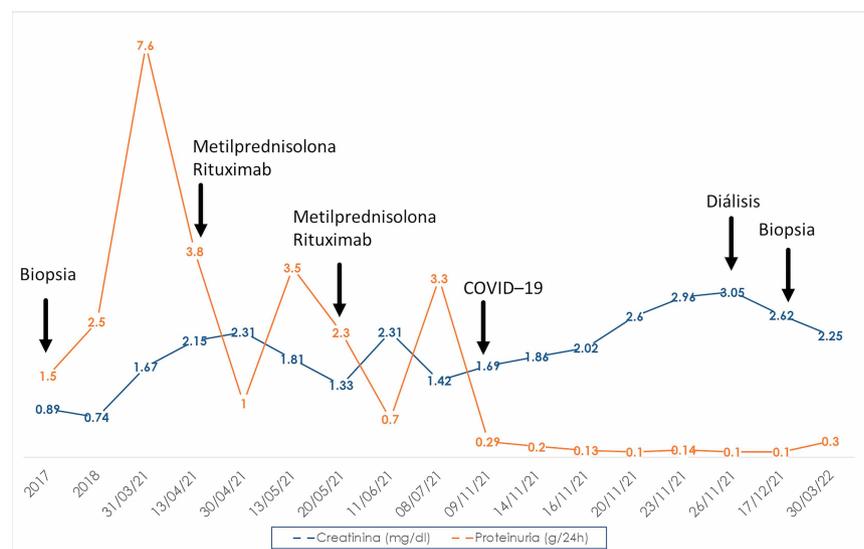


Figura 1. Evolución de creatinina y proteinuria.

tilatorio por cánula de alto flujo con evolución favorable del cuadro de COVID-19. Concomitantemente, presentó anasarca, anuria, acidosis metabólica, uremia y persistencia de azoemia, requiriendo terapia dialítica. También se encontró anemia (hemoglobina 9 mg/dL), ausencia de hipoalbuminemia, leucopenia, linfopenia y plaquetopenia, dímero D y ferritina elevados, ANA positivo 1:80 patrón homogéneo, complemento C3 y C4 normales, sedimento urinario no activo, y tamaño renal disminuido en la ecografía.

Un mes después, tras resolverse el cuadro de COVID-19 y debido a que no hubo mejoría de la función renal, persistía la anuria, y a pesar de la ausencia de proteinuria se le realizó la segunda biopsia renal por deterioro inexplicado y persistente de la función renal. La biopsia informó: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, variante perihiliar, con 25% de glomérulos esclerosados, 58% de glomérulos con esclerosis segmentaria, expansión mesangial leve, túbulos: atrofia tubular leve, algunos con epitelio atenuado e intersticio con discreto infiltrado a células linfomononucleares y fibrosis leve, además inmunofluorescencia (IgG, IgM, IgA, C3 y C1q) negativa. En la microscopía electrónica, se encontró escasos depósitos electrodenso de localización intramembranosa y mesangial, expansión mesangial leve sin hiper celularidad, con borramiento de los procesos podocitarios del 60% (Figura 2).

Actualmente, la paciente ha recuperado función renal, y ha sido retirada de

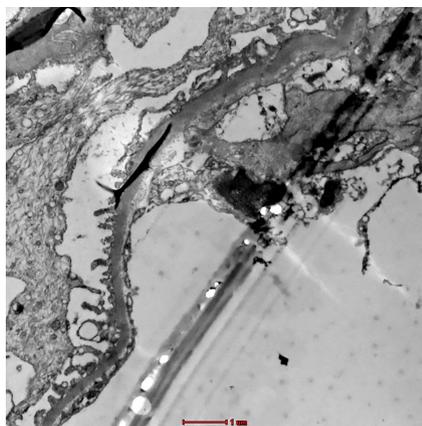


Figura 2. Microscopía electrónica que muestra borramiento del proceso pedicelar.

hemodiálisis, sin embargo, debido a la esclerosis avanzada y la ausencia de actividad serológica e histológica, se decidió no incrementar la inmunosupresión y sólo recibe micofenolato 2 g/día y prednisona 5 mg/día.

DISCUSIÓN

Durante la pandemia por COVID-19, se observó un aumento en la incidencia de lesión renal aguda y glomerulopatías, ya que el virus produce injuria renal y podocitaria de forma directa con la consecuente necrosis tubular aguda, proteinuria y daño mitocondrial, e indirecta mediante la tormenta de citoquinas, principalmente interleucina-6⁽¹²⁾.

En los pacientes con injuria renal aguda (IRA) asociada a COVID-19, se encontró injuria tubular aguda, glomerulopatía colapsante y microangiopatía trombótica, secundario a daño endotelial y activación del complemento; mientras que, en los que desarrollaron daño glomerular, se halló glomerulopatía colapsante y otras, como GEFS y enfermedad por cambios mínimos, aunque, algunos autores reportaron vasculitis ANCA positivo, enfermedad antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis membranosa y nefritis lúpica^(4,5,13). En la paciente del caso, se encontró glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la cual ha sido reportada en pacientes con COVID-19, con cifras que varían entre 2.9% y 36.2%^(4,14). Sin embargo, la variante más frecuente en la mayoría de series, fue la glomerulopatía colapsante^(4,10,15,16).

También, se han reportado diversas glomerulopatías en pacientes que recibieron vacunación contra la COVID-19, como nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranosa, enfermedad por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ocasionadas por una disregulación inmunológica de linfocitos, con respuesta inmune alterada, activada por la vacuna⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Clínicamente, los pacientes cursaron con edema, proteinuria, elevación de azoados, disminución del flujo urinario y hematuria^(7,13,15,20), y fueron la proteinuria y la IRA, las indicaciones de biopsia más frecuentes⁽¹⁴⁾. Aquellos que presentaron glomeruloesclerosis

focal y segmentaria (no colapsante), cursaron con injuria renal aguda y síndrome nefrótico^(13,21), sin embargo, en nuestro reporte, no se encontró proteinuria ni síndrome nefrótico, lo cual nos llamó la atención, ya que sería lo esperable en un patrón de focal y segmentaria, aunque la variante perihiliar suele cursar con proteinuria subnefrótica, y podría explicarse por la esclerosis avanzada encontrada en la biopsia renal.

Por otro lado, algunos de los hallazgos a nivel tubular e intersticial (atrofia tubular y fibrosis intersticial) podrían explicar el cuadro clínico de la paciente y la ausencia de proteinuria. Asimismo, la enfermedad renal crónica explica la esclerosis glomerular y el daño tubular, y en etapas avanzadas de la enfermedad suele verse patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la biopsia renal, similar a lo hallado en la paciente.

Entre el 47% y 63% requirieron diálisis, sobre todo aquellos que tuvieron glomerulopatía colapsante^(13,14,21). Se encontró una paciente de 77 años, que cursó con azoemia y proteinuria, a quien se le realizó biopsia renal con resultado de GEFS y microangiopatía trombótica y con pérdida difusa de los procesos pedicelares en la microscopía electrónica y que requirió diálisis al alta⁽²¹⁾, similar a nuestro caso. La mayoría de pacientes no recibió manejo inmunosupresor y sólo continuaron en diálisis, al igual que nuestra paciente.

Otro aspecto interesante es que, la infección por COVID-19, puede desencadenar la activación del lupus eritematoso sistémico (LES). Se encontró tres pacientes con LES que desarrollaron COVID y que tuvieron recaída de la enfermedad, dos de ellos cursaron con nefritis lúpica y actividad serológica⁽²²⁾. Otra mujer con LES y síndrome antifosfolípido desarrolló infección por COVID-19, proteinuria y azoemia, con resultado histopatológico de glomerulopatía colapsante sin evidencia de depósitos de inmunocomplejos o microangiopatía trombótica⁽²³⁾ y, a diferencia de nuestra paciente, no requirió diálisis y al seguimiento, tuvo una respuesta favorable a corticoides. Una paciente lúpica, presentó proteinuria y elevación de creatinina sin necesidad de diálisis, pero falleció por falla multiorgánica,

por lo que no pudo realizarse biopsia renal⁽⁵⁾. Debido a esto, consideramos que la infección por el SARS-CoV-2, induce activación del LES y daño glomerular, que puede manifestarse como glomerulopatía, como sucedió con nuestra paciente.

En conclusión, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria al COVID-19 fue descrita por varios autores, pero es infrecuente su presentación en pacientes con lupus eritematoso sistémico, y es menos frecuente la ausencia de proteinuria. Además, la infección por COVID-19 puede causar falla renal aguda o empeorar una ERC de base, por lo que se reporta el presente caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824–8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.001
- Malik P, Patel K, Akmah M, Donthi D, Patil U, Khader SN, *et al.* COVID-19: a Disease with a Potpourri of Histopathologic Findings—a Literature Review and Comparison to the Closely Related SARS and MERS. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(12):2407. DOI: 10.1007/s42399-021-01029-5
- Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021;14(10):2151–7. DOI: 10.1093/ckj/sfab107
- May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma E V., Haun RS, *et al.* A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int.* 2021;100(6):1303–15. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.015
- Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, *et al.* Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1959–68. DOI: 10.1681/ASN.2020060802
- Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, *et al.* COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):33–40. DOI: 10.1681/ASN.2020060804
- Craig T, Ansari M, Foster P, Abdelgadir Y, Abdelghani A, Jha P. A Case of COVID-Associated Nephropathy (COVAN). *Cureus.* 2022;14(10). DOI: 10.7759/cureus.30872
- Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, *et al.* Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940–5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017
- Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, *et al.* AKI and collapsing glomerulopathy associated with covid-19 and apol1 high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8):1688–95. DOI: 10.1681/ASN.2020050558
- Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):935–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006
- Miao J, Fidler ME, Nasr SH, Larsen CP, Zoghby ZM. Membranous nephropathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. *Clin Nephrol Case Stud.* 2021;9(01):11. DOI: 10.5414/CNCS110379
- Faour WH, Choaib A, Issa E, Choueiry F El, Shbaklo K, Alhajj M, *et al.* Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. *Inflamm Res.* 2022;71(1):39. DOI: 10.1007/s00011-021-01520-8
- Sharma P, Ng JH, Bijol V, Jhaveri KD, Wanchoo R. Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2021;14(Supplement_1):i30–9. DOI: 10.1093/ckj/sfab003
- Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczuk J, Couturier A, May O, *et al.* The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(7):1253–62. DOI: 10.1093/ndt/gfab042
- Sharma Y, Nasr SH, Larsen CP, Kemper A, Ormsby AH, Williamson SR. COVID-19-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report of 2 Cases. *Kidney Med.* 2020;2(4):493–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.005
- Kesiena O, Papadopoulos P, Amakye D, Hama E, Mackay R. COVID-19 associated collapsing glomerulopathy presenting as acute kidney injury on chronic kidney disease: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* 2022;11(2):273–7. DOI: 10.1007/s13730-021-00667-x
- Fenoglio R, Lalloni S, Marchisio M, Oddone V, De Simone E, Del Vecchio G, *et al.* New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am J Nephrol.* 2022;53(4):325–30. DOI: https://doi.org/10.1159/000523962
- Timmermans SAMEG, Busch MH, Abdul-Hamid MA, Frenken LAM, Aarnoudse AJ, van Paassen P. Primary Podocytopathies After COVID-19 Vaccination. *Kidney Int Rep.* 2022;7(4):892–4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.023
- Arellan Bravo L, León-Gonzales R, Chávez-Bustamante SG, Cerrón Ventocilla K, Asato-Higa C. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria post vacuna COVID-19. *An Fac Med.* 2023;84(3):307–10. DOI: https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.25296
- Gupta RK, Bhargava R, Shaikat AA, Albert E, Leggat J. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: A report of 2 cases. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):1–7. DOI: 10.1186/s12882-020-01970-y
- Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, *et al.* Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(1):82–93. e1. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.001
- Naranjo-Millán JA, Bedoya-Joaqui V, Cañas CA. Systemic lupus erythematosus flare during SARS-CoV-2 infection: Report of 3 cases presented during the fourth wave of the pandemic in Colombia. *Int J Rheum Dis.* 2023; 26(9):1807–1810. DOI: 10.1111/1756-185X.14657
- Hoilat GJ, Das G, Shah Nawaz M, Shanley P, Bukhari SH. COVID-19 induced collapsing glomerulopathy and role of APOL1. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2021;114(4):263–4. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa335

Hallazgo inusual de cisticercosis muscular y esclerosis de Mönckeberg en adulta mayor con dolor muscular

Unusual finding of muscular cysticercosis and Mönckeberg's sclerosis in an older adult with muscle pain

Silvano Bertozzi ^{1,a}, Ximena Veloz ^{1,b}

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General Docente de Calderón. Quito, Ecuador.

^a Médico internista, magister en enfermedad de virus de inmunodeficiencia humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2877-5217>

^b Médico general, magister en seguridad y salud ocupacional. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6403-5910>

An Fac med. 2024;85(2):193-197./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27427>.

Correspondencia:

Ximena Tatiana Veloz Ochoa
draximenaveloz@gmail.com

Recibido: 20 de febrero 2024

Aprobado: 29 de mayo 2024

Publicación en línea: 27 de junio 2024

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores: Los dos autores participaron en la concepción del reporte, obtención de datos, redacción y revisión de la versión final del manuscrito. Ambos autores asumen la responsabilidad de lo publicado.

Citar como: Bertozzi S, Veloz X. Hallazgo inusual de cisticercosis muscular y esclerosis de Mönckeberg en adulta mayor con dolor muscular. An Fac med. 2024; 85(2):193-197. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27427>.

Resumen

Mujer adulta mayor, diabética, que ingresó por infección del tracto urinario. Durante su hospitalización refirió dolor muscular y limitación para la deambulacion que fue asociada a neuropatía diabética. Por coxartrosis se realizó radiografía simple de cadera y fémur, observándose calcificaciones con forma de «granos de arroz» distribuidas en tejidos blandos, tórax y cerebro. Los hallazgos fueron compatibles con cisticercosis muscular y neurocisticercosis y recibió tratamiento sintomático. Se identificó esclerosis de Mönckeberg, que consiste en la calcificación de la capa media de las arterias de pequeño y mediano calibre, que en la paciente fueron las arterias radiales, femorales e iliacas, confirmados con un índice tobillo-brazo de 1,4. También se identificó placas calcificadas en aorta y tronco de la arteria pulmonar, por lo que se inició tratamiento combinado con estatina y antiagregante plaquetario, además del control de comorbilidades, incluyendo el dolor muscular de naturaleza multicausal.

Palabras clave: Esclerosis Calcificante de la Media de Monckeberg; Teniasis; Neurocisticercosis; Cisticercosis; Mialgia (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Elderly diabetic woman admitted for urinary tract infection. During her hospitalization she reported muscle pain and limitation of ambulation associated with diabetic neuropathy. Due to coxarthrosis, simple radiography of the hip and femur was performed, showing calcifications in the shape of "grains of rice" distributed in soft tissues, thorax and brain. The findings were compatible with muscular cysticercosis and neurocysticercosis and he received symptomatic treatment. Mönckeberg's sclerosis was identified, which consists of calcification of the middle layer of small and medium caliber arteries, which in the patient were the radial, femoral and iliac arteries, confirmed with an ankle-brachial index of 1.4. Calcified plaques were also identified in the aorta and trunk of the pulmonary artery, so combined treatment with statin and antiplatelet agents was initiated, in addition to the control of comorbidities, including muscle pain of a multicausal nature.

Keywords: Monckeberg Medial Calcific Sclerosis; Neurocysticercosis; Cysticercosis; Taeniasis; Myalgia (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los parásitos han sido una causa importante de enfermedad en humanos desde tiempos remotos, el primer caso de neurocisticercosis se reportó en 1558. Los hallazgos posteriores contribuyeron con la comprensión del ciclo de vida y su mecanismo de transmisión⁽¹⁾. La infección por *Taenia solium* es endémica en Ecuador, al igual que en otros países de América, África, Asia e India, con una prevalencia entre 10 % y 20 %, sobre todo en zonas rurales con malas condiciones sanitarias⁽²⁻⁴⁾. La cisticercosis puede afectar tanto a hombres como mujeres a cualquier edad, aunque su inicio suele ser entre los 10 y 40 años⁽²⁾.

La teniasis y la cisticercosis son sus dos formas de presentación. La teniasis ocurre cuando una persona ingiere carne de cerdo contaminada mal cocida que contiene larvas, estas en el tracto gastrointestinal se adhieren a la pared intestinal, sus proglótidos maduran, se vuelven grávidas y se desprenden del parásito o liberan sus huevos, eliminándolos a través de la materia fecal y contaminando el ambiente^(4,5). La cisticercosis es una infección de los humanos y los cerdos que, al ingerir los huevos o proglótidos grávidas en alimentos contaminados con materia fecal, incuban en el intestino, penetran la pared intestinal y a través del torrente sanguíneo alcanzan diferentes órganos como encéfalo, hígado, músculo estriado, entre otros tejidos⁽¹⁻⁴⁾. La neurocisticercosis es la afectación de sistema nervioso y extra neural si se presenta en tejidos periféricos (ocular, muscular)^(1,2).

La más frecuente y grave es la neurocisticercosis (30%), relacionada con convulsiones, cefalea, náusea, mareos, alteración de la visión^(2,3,6). En estudios realizados en población ecuatoriana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado la asociación epilepsia y neurocisticercosis hasta en un 10% (2003)⁽⁴⁾.

Los síntomas dependerán del estadio de los cisticercos, es decir, si el parásito se encuentra viable ocasiona una reacción inflamatoria que genera en el sistema nervioso central signos de hipertensión intracraneal, si se encuentra calcificado puede no dar síntomas o como en la cisticercosis muscular manifestarse como mialgias⁽⁷⁾.

La esclerosis de Mönckeberg se refiere a la calcificación de la capa media de arterias de pequeño y mediano calibre, radiológicamente se traduce como el signo de Mönckeberg, es decir, en radiografías simples es posible observar en las extremidades paredes arteriales con placas calcificadas, que se acompañan de un índice tobillo-brazo >1,3^(8,9). La prevalencia de esta patología se ha estimado en 0,5% de adultos, con una relación hombres/mujeres de 3:2⁽⁸⁾. Se relaciona frecuentemente con diabéticos (17% a 42%), enfermos renales crónicos en hemodiálisis (27% a 40%) y el envejecimiento^(6,8). Su importancia radica en que se asocia con un aumento de la rigidez arterial, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración de la perfusión e isquemia crónica que amenaza las extremidades (72%)^(6,8).

La cisticercosis muscular y esclerosis de Mönckeberg son dos enfermedades infrecuentes que representan un hallazgo inusual en la práctica clínica, hecho que motivó el reporte de caso. Se obtuvo el consentimiento informado previo del paciente y se garantizó la confidencialidad de datos personales basados en la Declaración de Helsinki.

REPORTE DE CASO

Reportamos el caso de una mujer de 70 años, nacida en Carchi, Ecuador. La paciente era mestiza, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Ella fue tratada con metformina 850 mg y enalapril 20 mg vía oral dosis diaria. Tenía antecedentes de neuropatía diabética y vejiga neurogénica sin tratamiento, varios episodios de infecciones de vías urinarias en el último año y artrosis de columna con tratamiento analgésico.

La paciente ingresó a emergencia por astenia, adinamia e hipotensión arterial, sin alzas térmicas, ni sintomatología urinaria. En los exámenes paraclínicos tuvo leucocitosis, neutrofilia, procalcitonina y proteína C reactiva elevadas, creatinina en 1,95 mg/dL, glucosa de 77 mg/dL. El examen de orina mostró bacterias y nitratos positivos por lo que se inició ceftriaxona intravenoso y pasó al servicio de medicina interna.

El urocultivo y hemocultivos no reportaron desarrollo bacteriano, sin embargo, por la clínica y laboratorio sin mejoría se cambió a piperacilina/tazobactam con evolución favorable. La evaluación por el servicio de urología indicó sonda vesical por vejiga neurogénica y nitrofurantoína. La creatinina se normalizó (0,56 mg/dL) al superar la infección y la ecografía renal demostró enfermedad renal crónica.

Al examen físico la paciente tenía piel seca, equimosis en las cuatro extremidades, sin ulceraciones visibles, con diagnóstico de púrpura de Bateman por dermatología y fue tratada con sustitutos de jabón, emolientes e hidratantes corporales. La paciente refirió antecedente de mialgias de seis años de evolución con predominio en extremidades inferiores, rangos de movilidad limitados en cadera derecha, frialdad en manos y pies por neuropatía.

Ante la sospecha de una coxartrosis, se solicitó radiografía de cadera y fémur derecho en la que se apreció disminución del espacio articular coxofemoral, además de lesiones radiopacas en forma de granos de arroz, distribuidas en planos musculares de la extremidad y pelvis, con imágenes similares contralaterales (Figura 1A). La tomografía simple de tórax reveló lesiones hiperdensas en músculos intercostales y subcutáneas (Figura 1B), permitiendo el diagnóstico de cisticercosis muscular. La tomografía cerebral simple permitió confirmar neurocisticercosis (Figura 1C).

Al realizar un nuevo interrogatorio refirió que su familia se dedicaba a la crianza de animales, entre ellos cerdos, por lo que consumía carne de cerdo con frecuencia, y tenía acceso limitado a servicios básicos.

En cuanto al tratamiento de la neurocisticercosis y de la cisticercosis muscular, la mayoría de las lesiones se encontraban calcificadas. Unas cuantas en glúteo derecho tenían aspecto quístico con la pared calcificada y profundas, por lo que considerando riesgo-beneficio no fue posible su extirpación quirúrgica y el tratamiento fue sintomático.

Además, en radiografías de manos, cadera y fémur bilaterales se observaron calcificaciones de las arterias radiales (pero no de las interdigitales), ilíacas y femorales, respectivamente (Figura 2A Y 2B). Este hallazgo

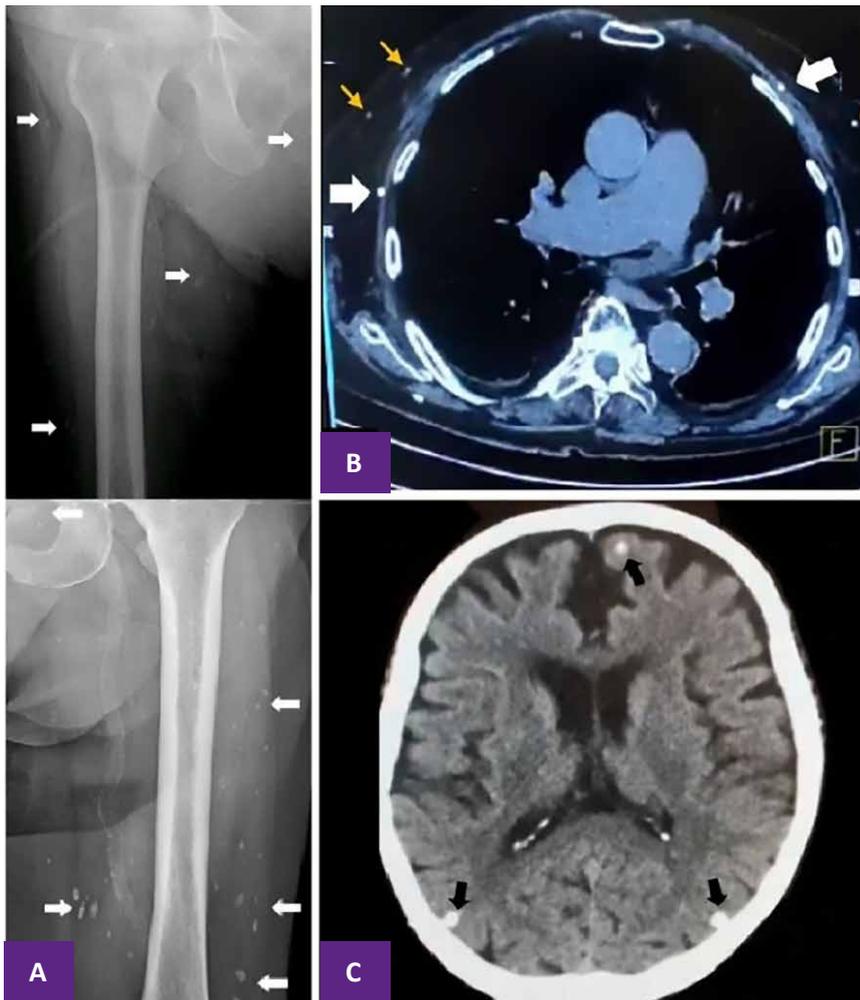


Figura 1. Cisticercosis calcificada muscular, subcutánea y cerebral evidenciados en estudios de imagen. **A)** Radiografía simple de cadera y fémur derecho e izquierdo, antero-posterior, con lesiones radiopacas en forma de granos de arroz distribuidas en planos musculares (flechas blancas). **B)** Tomografía simple de tórax en la que se observan lesiones hiperdensas en músculos intercostales (flechas blancas) y tejido celular subcutáneo (flechas amarillas). **C)** Tomografía simple de cráneo con lesiones hiperdensas en parénquima cerebral (flechas negras).

es conocido como signo de Mönckeberg o esclerosis de Mönckeberg.

Se solicitó valoración por cirugía vascular que no encontró hallazgos patológicos, y cardiología para el estudio del riesgo cardiovascular. El índice tobillo-brazo fue de 1,4, que confirmó la esclerosis de Mönckeberg y los hallazgos relevantes en el ecocardiograma transtorácico fueron: remodelado concéntrico del ventrículo derecho, insuficiencia mitral leve, disfunción diastólica grado I. En electrocardiograma hubo extrasístoles ventriculares por lo que inició carvedilol y ácido acetilsalicílico. Además, se encontraron calcificaciones en aorta y tronco de la arteria pulmonar en la tomografía simple de tórax

sin compromiso hemodinámico y tratamiento con simvastatina.

Los exámenes metabólicos fueron normales (calcio total: 8,35 mg/dL, albúmina: 3,51 g/dL, fósforo: 1,8 mg/dL, paratormona: 55,30 pg/mL) y el perfil de lípidos con leve hipertrigliceridemia (165 mg/dL) y HDL bajo (HDL: 32,5 mg/dL). Durante su hospitalización las glicemias se mantuvieron controladas y las presiones arteriales limítrofes.

Considerando los hallazgos, el tratamiento fue multidisciplinario y se mantuvo el seguimiento ambulatorio. Se dio énfasis en cambios del estilo de vida, control de comorbilidades y signos de alarma tanto a la paciente como a su familia.

DISCUSIÓN

En la paciente se pudo identificar el ciclo completo de la cisticercosis, la teniasis al ingerir carne de cerdo contaminada con larvas y la cisticercosis al ingerir los huevos de *Taenia solium*, que se depositaron en diferentes tejidos.

El tratamiento de la cisticercosis incluye el control de síntomas como las crisis convulsivas y el dolor. El tratamiento antiparasitario dependerá del estadio del cisticerco, número, localización y tamaño, siendo el más utilizado albendazol (15 mg/kg/d por una o dos semanas) o praziquantel (50 mg/kg/d por dos semanas), asociado a esteroides o incluso requerir cirugía^(4,6,10).

Las lesiones cerebrales y musculares en su mayoría eran calcificadas, y sólo requirieron analgesia⁽⁶⁾. Sin embargo, existe un punto controversial en torno al tratamiento de la cisticercosis muscular quística, para algunos autores es una enfermedad benigna que rara vez requiere tratamiento^(1,5), a menos que sea sintomática, es decir lesiones de gran tamaño y afectación neurovascular, en cuyo caso se puede recurrir a extirpación quirúrgica y si no es posible por el número o su localización, se debe considerar el uso de antiparasitarios⁽⁷⁾.

Es importante tomar en cuenta el riesgo-beneficio de estas intervenciones ya que tras la extirpación quirúrgica se puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica^(2,7). Se han reportado casos de técnicas como PAIR (Percutaneous-Aspiration-Injection-Reaspiration) con resultados prometedores⁽¹¹⁾.

El signo de Mönckeberg es otro hallazgo inusual. Este trastorno vascular es poco frecuente y distinto de la aterosclerosis⁽⁸⁾. Algunos estudios han llegado a la conclusión de que es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular más fuerte^(8,9,12). La interacción de la esclerosis arterial y arteriosclerosis en la paciente representa por tanto, un predictor de eventos isquémicos y riesgo de amputación^(9,12,13). En pacientes con enfermedad renal crónica las alteraciones del metabolismo de calcio y fósforo pueden dar lugar a la calcificación arterial, y hay que descartarlas^(8,13).

La falta de compresibilidad arterial detectada mediante ecografía doppler arterial



Figura 2. Esclerosis de Mönckeberg identificada en estudios de imagen. **A)** Radiografía simple de manos, antero-posterior: las flechas negras señalan la calcificación de arteriales radiales, las puntas de flecha azul indican lesiones radiopacas por cisticercosis calcificada. **B)** Radiografía simple de cadera y fémur, antero-posterior: en el lado derecho las flechas blancas señalan la calcificación de las arterias ilíaca y femoral, y en el lado izquierdo la calcificación de la arteria femoral.

⁽¹⁴⁾ y el índice tobillo-brazo $> 1,3$ ⁽⁸⁾ o $> 1,4$ para algunos autores ^(14,15), suelen ser métodos efectivos, rápidos y económicos para el diagnóstico de calcificación ⁽⁸⁾. La angiografía por tomografía y resonancia magnética son útiles si se planifica revascularización ^(8,14).

El tratamiento de la esclerosis de Mönckeberg ha sido más estudiado en enfermos

renales crónicos en diálisis. Este consiste en ofrecer quelantes de calcio y fósforo, suplementos de vitamina K, anticoagulantes directos, entre otros, aunque no existe evidencia que respalde su uso rutinario y se requiere más investigaciones ^(8,9).

Las mialgias en este caso fueron de etiología multicausal, relacionadas con neu-

ropatía diabética, cisticercosis muscular y vascular, lo que evidencia la necesidad de considerar otros diagnósticos diferenciales. Además, la paciente presenta factores de riesgo cardiovascular que condicionan a mediano y largo plazo eventos isquémicos cardíacos, cerebrales o isquemia crítica en extremidades. El tratamiento debe ser multidisciplinario, enfocado en la educación de la paciente y su familia sobre cambios en los estilos de vida y control adecuado de comorbilidades que permite enlentecer la progresión de la calcificación vascular ^(12,13).

Concluimos que la cisticercosis y la teniasis siguen siendo un problema de salud pública, sobre todo en zonas rurales con acceso limitado a recursos básicos. La cisticercosis muscular suele ser menos frecuente que la neurocisticercosis y su única manifestación puede ser la mialgia. El tratamiento para la cisticercosis incluye el manejo sintomático y el antiparasitario que, a su vez, dependerá del órgano afectado y del estadio del cisticerco. El abordaje clínico de todo paciente debe incluir una historia completa y detallada.

En el caso se logró objetivar que pruebas accesibles y económicas, como la radiografía y el índice tobillo-brazo, pueden contribuir con el diagnóstico y toma de decisiones. El diagnóstico de esclerosis de Mönckeberg en este caso fue tardío, mientras más pronta sea su identificación, se pueden adoptar medidas terapéuticas que reduzcan el riesgo cardiovascular a largo plazo. En pacientes diabéticos las mialgias pueden relacionarse con progresión de su enfermedad de base; sin embargo, se requiere un estudio completo y multidisciplinario, sin dejar de lado otros posibles diagnósticos diferenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pombo P, Calderón-Castro A. Complejo teniasis/cisticercosis. *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2024];37(1):129-40. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482021000200129&lng=en&nrm=iso&tlng=es
2. National Organization for Rare Disorders, NORD. Cysticercosis: Symptoms, Causes, Treatment [Internet]. 2021 [citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/cysticercosis/>
3. Organización Mundial de la Salud. Teniasis y cisticercosis [Internet]. 2022 [citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis>

4. Uguña V. Cisticercosis Humana en el Ecuador. *Revista Killkana Salud y Bienestar*. 2018;2(2):35–42. DOI: https://doi.org/10.26871/killkana_salud.v2i2.269
5. Organización Panamericana de la Salud. Directrices sobre la quimioterapia preventiva para el control de la teniasis por *Taenia solium* [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021 (citado el 14 de mayo de 2024). Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275323724>
6. Lafuente A, Roldán F, Soto G, Arias S. Neurocisticercosis, diagnóstico y tratamiento. *Recimundo*. 2022;6(3):136–46. DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(3\).junio.2022.136-146](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(3).junio.2022.136-146)
7. Meena D, Gupta M, Jain V, Arya R. Isolated intramuscular cisticercosis: Clinicopathological features, diagnosis and management – A review. *J Clin Orthop Trauma*. 2016 (7):243–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2016.06.016>
8. Lanzer P, Hannan F, Lanzer J, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.049>
9. Kim T, Guzman R. Medial artery calcification in peripheral artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10(January):1–7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1093355>
10. Takayanagui O, Haes TM. Actualización en el diagnóstico y manejo de la neurocisticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022; 80 (5 Supl. 1): 296-306. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S115>
11. Naik SS, Das N, Modi S, Aroul T. PAIR as a Treatment Option for Isolated Intramuscular Cysticercosis: A Case Report. *Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR*. 2023;07(02):126–30. DOI: [10.1055/s-0042-1751033](https://doi.org/10.1055/s-0042-1751033)
12. Bover J, Górriz J, Ureña-Torres P, Lloret M, Ruiz-García C, daSilva I, et al. Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists? *Nefrología*. 2016 Nov-Dec;36(6):587–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.021>
13. Bover J, Aguilar A, Arana C, Molina P, Lloret MJ, Ochoa J, et al. Clinical Approach to Vascular Calcification in Patients With Non-dialysis Dependent Chronic Kidney Disease: Mineral-Bone Disorder-Related Aspects. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 19;8:642718. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642718>
14. Dos-Santos V, Pozzan G, Castelli V, Caffaro R. Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference? *J Vasc Bras*. 2021 Jun 25;20:e20200211. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200211>
15. Antezana G, Ayala Z, Velásquez M. Índice Tobillo-Brazo como Determinante de Enfermedad Arterial Obstructiva Periférica en Adultos Mayores. *Gac Med Bol [Internet]* 2021 (citado el 26 de mayo de 2024);44(2):162–166. Disponible en: <https://www.gacetamedicaboliviana.com/index.php/gmb/article/view/49>

Granulomatosis con poliangitis y síndrome de Kartagener

Granulomatosis with polyangiitis and Kartagener's syndrome

Mayra Paredes^{1,a}, Jimena Hidalgo^{1,b}

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

^a Médico especialista en reumatología. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6407-9032>

^b Médico especialista en reumatología. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4838-3905>

An Fac med. 2024;85(2):198-201. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27009>.

Correspondencia:

Jimena Hidalgo

jimena.hidalgocruz@gmail.com

Recibido: 26 de enero 2024

Aprobado: 2 de marzo 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflictos de interes.

Fuentes de financiamiento:

Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: Mayra Paredes y Jimena Hidalgo realizaron la concepción y diseño del reporte, recolección y obtención de resultados, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final. Ambas asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Citar como: Paredes M, Hidalgo J. Granulomatosis con poliangitis y síndrome de Kartagener. An Fac med. 2024; 85(2):198-201. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27009>.

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 42 años con historia de 1 año de rinosinusitis crónica, parálisis facial izquierda, hipoacusia neurosensorial bilateral y escleritis necrotizante bilateral. En el laboratorio se encontró la proteína C reactiva elevada y anti-proteinasa3 positiva. En la tomografía se observaron bronquiectasias varicosas y quísticas en ambos pulmones y *situs inversus totalis*. Se concluyó que el cuadro clínico era compatible con granulomatosis con poliangitis y Síndrome de Kartagener. La paciente recibió tratamiento inmunosupresor con rituximab y corticoides a altas dosis. La evolución de la paciente fue parcialmente favorable debido a que presentaba daño orgánico irreversible al momento del diagnóstico.

Palabras clave: Granulomatosis con Poliangitis; Síndrome de Kartagener (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

We present a 42-year-old woman with a 1-year history of chronic rhinosinusitis, left facial palsy, bilateral sensorineural hearing loss, and bilateral necrotizing scleritis. Analytics revealed, elevated C-reactive protein and positive anti-proteinase 3. Tomography showed varicose and cystic bronchiectasis in both lungs and *situs inversus totalis*. It was concluded that the clinical assessment was compatible with Granulomatosis with polyangiitis in a patient with Kartagener's Syndrome. She received immunosuppressive treatment with rituximab and high-dose corticosteroids. The evolution was partially favorable, because the patient already had irreversible organ damage at the time of diagnosis.

Keywords: Granulomatosis with Polyangiitis; Kartagener Syndrome (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangitis (GPA) forma parte del grupo de las vasculitis de vasos pequeños asociada a anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA). Se puede clasificar en localizada y sistémica. La forma localizada se caracteriza por el compromiso del tracto respiratorio superior y/o inferior sin signos de vasculitis sistémica. La forma sistémica es más severa e involucra a cualquier órgano excepto el oído, nariz, garganta y pulmón. El tratamiento se basa en terapia inmunosupresora y corticoides según la gravedad^(1,2,3).

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por inmovilidad ciliar que resulta en un aclaramiento mucociliar anormal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son rinosinusitis crónica, otitis media, bronquiectasias, *situs inversus* e infertilidad^(4,5). Cuando se presenta la tríada clásica de *situs inversus*, sinusitis crónica y bronquiectasias se le conoce como síndrome de Kartagener (SK)⁽⁶⁾. En la actualidad no existe un tratamiento específico. Se recomienda el mantenimiento de la función pulmonar mediante la prevención de infecciones respiratorias y el tratamiento de las complicaciones⁽⁴⁾.

Debido a la naturaleza infrecuente de dichas enfermedades y a la no existencia de reportes de casos de la presencia concomitante o la asociación entre estas; reportamos, previo consentimiento informado, el caso de una paciente con GPA y SK diagnosticada en la edad adulta.

REPORTE DE CASO

Mujer de 42 años, con antecedente de infecciones respiratorias a repetición en la infancia y con síntomas y signos de un año de evolución que inició con rinorrea verdosa y fétida, dolor en la región malar bilateral y voz nasal. Posteriormente, se agregó parálisis facial izquierda, hipoacusia, otorrea bilateral, ojo rojo doloroso bilateral y disminución progresiva de la visión. Fue tratada con antibioticoterapia y sometida a cirugía endoscópica nasal y colocación de tubos de drenaje auditivos sin mejoría por lo que acudió a consulta.

En el examen físico se encontró hiperemia conjuntival bilateral y esclera adelgazada con tejido uveal visible en ojo derecho (Figura 1), dolor a la palpación de la región frontal y malar bilateral, signo del trago positivo izquierdo, sibilantes pulmonares y el foco mitral desplazado hacia el hemitórax derecho.

Se planteó como principales síndromes clínicos: rinosinusitis crónica refractaria, hipoacusia y síndrome de ojo rojo bilateral; de probable etiología autoinmune sistémica. Los exámenes mostraron anti-proteína 3 (PR3) positiva (80,1 UI, valor normal ≤ 20 UI) y la proteína C reactiva elevada (31 mg/L, valor normal: 0 – 10 mg/L). La anti-mieloperoxidasa, ELISA para VIH y serología para hepatitis B, C y sífilis fueron no reactivas. El hemograma y la función renal y hepática no mostraron alteraciones.

La tomografía de tórax evidenció bronquiectasias varicosas y quísticas en ambos pulmones y *situs inversus totalis* (Figura 2). La tomografía de senos paranasales mostró pansinusitis crónica y erosiones de paredes mediales en los senos maxilares.

La audiometría y los potenciales evocados permitieron identificar la hipo-

acusia de tipo neurosensorial profunda bilateral y en la tomografía de oídos se encontró otomastoiditis crónica. Finalmente, se concluyó que el cuadro era compatible con GPA en el contexto de una paciente con SK. Se le brindó tratamiento inmunosupresor con rituximab (RTX) y corticoides a altas dosis. La evolución clínica de la vasculitis fue parcialmente favorable debido a que la paciente presentaba daño auditivo irreversible al momento del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La GPA es una vasculitis sistémica poco frecuente con una prevalencia global aproximada de 92,2 a 102 casos por millón de habitantes y una incidencia de 7,8 a 10,3 casos anuales por millón de habitantes. La relación varón a mujer es de 1,5 a 1 y la edad promedio de mayor incidencia es de 57 años⁽⁷⁾.

La etiología de la GPA es desconocida. Se postula que deriva de la interacción de factores genéticos y ambientales (infecciones, micropartículas dañinas, medicamentos), que inducen a la activación del complemento y producción de citoqui-



Figura 1. Hiperemia conjuntival en ojo derecho y adelgazamiento de la esclera con tejido uveal visible.

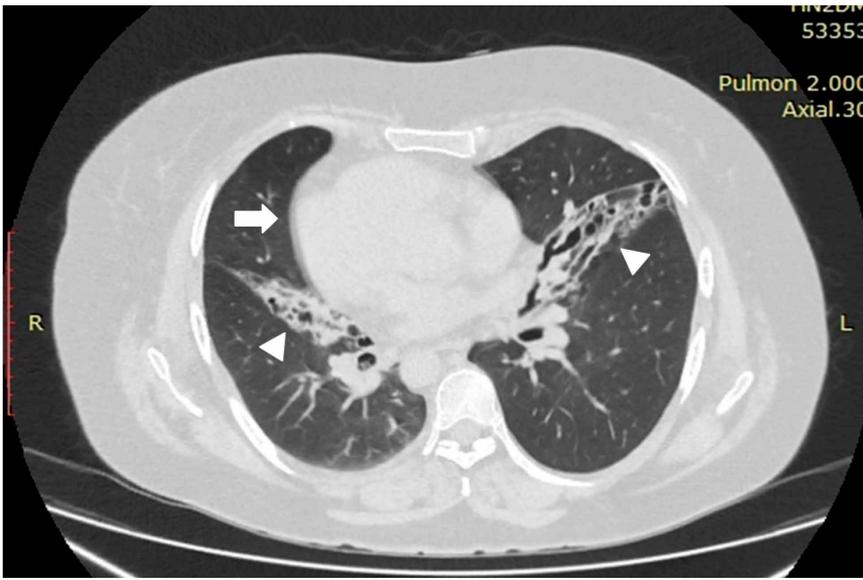


Figura 2. Tomografía de tórax sin contraste. Se evidencia bronquiectasias varicosas y quísticas (cabezas de flecha), además de dextrocardia (flecha).

nas, que causa inflamación necrotizante y granulomatosa ^(1,8,9).

El SK es una variante clínica de la DCP y tiene herencia autosómica recesiva. Se define por la presencia de la triada de sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus* ⁽¹⁰⁾. La prevalencia de la DCP se estima de 1 en 2200 a 1 en 40 000 nacidos

vivos, sin embargo, no hay datos epidemiológicos del SK. La etapa más frecuente de presentación es la infancia pero existen casos reportados en la adultez ⁽⁴⁾.

El cuadro clínico de la GPA y el SK es similar y diferenciarlo puede ser un desafío. Se requiere correlacionar la clínica del paciente con los exámenes auxiliares

para llegar al diagnóstico. En la GPA, la sinusitis crónica suele afectar a cualquiera de los senos paranasales y se asocia a erosiones óseas ⁽¹¹⁾. Las bronquiectasias en GPA no son un hallazgo frecuente (15%) y se relacionan con anti-mieloperoxidasa positiva. En presencia de enfermedad pulmonar intersticial se pueden encontrar bronquiectasias de tracción en lóbulos inferiores ^(12,13). La hipoacusia neurosensorial es un hallazgo inusual y se produce por compresión del nervio coclear por granuloma adyacente, depósito de inmunocomplejos cocleares o vasculitis de vasos cocleares ⁽¹¹⁾. La escleritis se presenta en el 16 % a 38 % de los casos y puede ser una manifestación inicial de la GPA ⁽¹⁴⁾.

En el SK, los senos paranasales afectados suelen ser los etmoidales y maxilares, no es habitual encontrar erosiones óseas. Las bronquiectasias están presentes en todos los pacientes y afectan frecuentemente el lóbulo medio derecho y la llingula ⁽¹³⁾. El *situs inversus* se encuentra en 50% de los casos. No hay reportes de afectación de la esclera ni de hipoacusia neurosensorial en esta patología ^(4,5).

Al analizar el caso encontramos que la paciente presentaba la triada clásica del SK (sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*), por lo que no había duda de este diagnóstico. Sin embargo, llama la atención la presencia de erosiones asociadas a la sinusitis, escleritis e hipoacusia neurosensorial, que no se ven en dicha patología; por lo cual, se realizó el estudio buscando otra etiología asociada. La positividad de la PR3 constituyó una herramienta útil para establecer el diagnóstico de GPA en la paciente. Los pacientes con GPA tienden a ser positivos para la PR3 en mayor frecuencia para la forma sistémica (75%) que para la limitada (50%), pero también pueden tener positividad para la anti-mieloperoxidasa (20%) ⁽¹⁾.

El tratamiento para GPA se establece según la gravedad de los compromisos ⁽¹⁾. En este caso el compromiso más grave fue la escleritis que pudo conllevar a ceguera si no recibía tratamiento oportuno. La paciente recibió prednisona 1mg/kg/día y RTX 1 gramo en el día 0 y 14 como terapia de inducción. La respuesta fue favorable (Figura 3) y comparable con los reportes de casos previos en donde el RTX fue efectivo para la escleritis asociada a GPA ⁽¹⁵⁾.



Figura 3. Ojo derecho con tejido uveal azulado visible 2 meses después de haber completado la fase de inducción con rituximab.

La presencia de bronquiectasias en el SK condiciona a infecciones recurrentes y colonización principalmente por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, entre otros⁽⁴⁾. Las infecciones podrían ser una de las explicaciones porqué los pacientes con SK tendrían más riesgo de presentar vasculitis asociada a ANCA, pues estas pueden iniciar la respuesta inflamatoria y la formación de granulomas.

Una limitación del caso fue que no se complementó con el estudio para evaluar dismotilidad o disfunción ciliar debido a que la paciente cursó con infecciones respiratorias a repetición y por el alto costo de dichos exámenes. Cabe resaltar que no existe una prueba de diagnóstico estándar y se requiere de la combinación de pruebas técnicamente exigentes aún no estandarizadas⁽⁴⁾. En un futuro, si se dan las condiciones necesarias, se podría completar el estudio en la paciente.

En conclusión, es importante tomar en cuenta el SK como diagnóstico diferencial de GPA localizada, sobre todo en sinusitis y otitis media refractarias al tratamiento. Este es el primer caso reportado de GPA y SD, sería necesario realizar estudios longitudinales para demostrar si existe alguna asociación entre dichas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Austin K, Janagan S, Wells M, Crawshaw H, McAdoo S, Robson JC. ANCA Associated Vasculitis Subtypes: Recent Insights and Future Perspectives. *J Inflamm Res.* 2022; 15:2567-2582. DOI: 10.2147/JIR.S284768.
2. Holle J, Laudien M, Gross W. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):507-26. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.008.
3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(2):151-9. DOI: 10.1177/0394632015617063.
4. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr.* 2017; 5:135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
5. Vanaken G, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon J, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1700314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2017.
6. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell S, Kim R. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017; 10:67-74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
7. Redondo R, Mena N, Cabezas A, Manrique S, Mucientes A, Fernández A. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med.* 2022;11(9):2573. DOI: 10.3390/jcm11092573.
8. Jennette J, Falk R. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):463-73. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.103.
9. Müller A, Krause B, Kerstein-Stähle A, Comdühr S, Klapa S, Ullrich S, et al. Granulomatous Inflammation in ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(12):6474. DOI: 10.3390/ijms22126474.
10. Ciancio N, de Santi M, Campisi R, Amato L, Di Martino G, Di Maria G. Kartagener's syndrome: review of a case series. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10(1):18. DOI: 10.1186/s40248-015-0015-2.
11. Carnevale C, Arancibia D, Sarria P, Til G, Tomás M. Head and Neck Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective analysis of 19 Patients and Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 23(2):165-171. DOI: 10.1055/s-0038-1675759.
12. Mohammad A, Mortensen K, Babar J, Smith R, Jones R, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol.* 2017;44(10):1458-1467. DOI: 10.3899/jrheum.161224.
13. Milliron B, Henry T, Veeraraghavan S, Little B. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics.* 2015;35(4):1011-30. DOI: 10.1148/rg.2015140214.
14. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther.* 2019;8(2):227-234. DOI: 10.1007/s40123-019-0176-8.
15. You C, Ma L, Lasave A, Foster C. Rituximab Induction and Maintenance Treatment in Patients with Scleritis and Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's). *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1166-1173. DOI: 10.1080/09273948.2017.1327602.

Tumor neuroendocrino hipofisario plurihormonal agresivo

Aggressive plurihormonal pituitary neuroendocrine tumor

Gonzalo Miranda Manrique ^{1,a}, Luciana del Pilar Rafael Robles ^{2,b}, Marjory Samantha Miranda Flores ^{3,c}

¹ Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

² Clínica Javier Prado. Lima, Perú.

³ Hospital Regional de Cusco. Cusco, Perú.

^a Médico endocrinólogo. ORCID: 0000-0003-0162-1952

^b Médico endocrinólogo. ORCID: 0000-0003-2276-1575

^c Médico endocrinólogo. ORCID: 0000-0002-8033-6879

Correspondencia:

Gonzalo Miranda Manrique
Sith1685@hotmail.com

Recibido: 10 de marzo 2024

Aprobado: 28 de abril 2024

Publicación en línea: 27 de junio 2024

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores: GMM participó en la concepción y diseño del artículo, recolección de datos, su análisis, redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final. LRR y MMF participaron en la concepción del artículo, recolección de datos, revisión crítica y aprobación de la versión final. Todos los autores acuerdan asumir responsabilidad por lo publicado.

Citar como: Miranda G, Rafael L, Miranda M. Tumor neuroendocrino hipofisario plurihormonal agresivo. *An Fac med.* 2024; 85(2):202-206. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27613>.

An Fac med. 2024;85(2):202-206./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27613>.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 23 años que desde los 16 años cursó síntomas de hipertiroidismo. A los 17 años presentó sintomatología por exceso de la hormona de crecimiento. Se realizó una resonancia magnética de hipófisis encontrándose un adenoma pituitario de 7 cm x 8 cm x 5 cm. El paciente recibió tratamiento quirúrgico con hallazgos posoperatorios de adenoma plurihormonal con componentes de adenoma somatotropo, lactotropo y tirotrófico. Los tumores neuroendocrinos de la pituitaria pueden presentar biomarcadores de agresividad que los pueden hacer refractarios como el caso presentado. A futuro, la detección de mutaciones en factores de transcripción como el origen del exceso de producción uni o plurihormonal puede llevar a un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Neoplasias Hipofisaria; Acromegalia; Hipertiroidismo (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

We present the case of a 23-year-old male patient who developed symptoms of hyperthyroidism since he was 16 years old. At the age of 17, he presented symptoms due to excess growth hormone. Magnetic resonance imaging of the pituitary gland revealed a pituitary adenoma measuring 7 cm x 8 cm x 5 cm. The patient received surgical treatment with postoperative findings of plurihormonal adenoma with components of somatotrophic, lactotrope, and thyrotrophic adenoma. Neuroendocrine tumors of the pituitary can present biomarkers of aggressiveness that can make them refractory, as in the case presented. In the future, the detection of mutations in transcription factors as the origin of uni- or plurihormonal excess production may lead to timely diagnosis and treatment.

Keywords: Pituitary Neoplasms; Acromegaly; Hyperthyroidism (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Recientemente y de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022 ⁽¹⁾, la denominación de adenomas hipofisarios ha cambiado por el término tumores neuroendocrinos de la pituitaria (PitNET). Los tumores hipofisarios típicamente crecen lentamente y puede ser controlados por cirugía y/o tratamientos farmacológicos, el crecimiento se da en 20% de los pacientes y tras 10 años de tratamiento quirúrgico, el 50% de los tumores recidiva ⁽²⁾.

Aunque la mayoría de ellos presentan un fenotipo benigno, un pequeño subgrupo exhibe una presentación intermedia con crecimiento local agresivo, con capacidad de invadir el seno esfenoidal, cavernoso, con crecimiento supraselar y recidivas, constituyendo un importante reto diagnóstico y terapéutico. Estos tumores pituitarios agresivos tienen una prevalencia desconocida son más frecuentes en varones, invaden el seno cavernoso en 80% y son gigantes en 22% ⁽³⁾.

La presencia de invasión y tendencia a recidivar hace altamente recomendable

que estos tumores sean intervenidos por neurocirujanos de experiencia, y reintervenidos tantas veces como sea necesario para reducir los síntomas de compresión local. La radioterapia adyuvante no debería demorar cuando el crecimiento tumoral o hipersecreción hormonal no puedan controlarse con la cirugía. Todo eso hace importante el abordaje por un equipo multidisciplinario. En el presente caso de infrecuente presentación, corresponde a un paciente con acrogigantismo asociado a tirotoxicosis por macroadenoma hipofisario invasivo funcionante. Para la publicación de este reporte se obtuvo el consentimiento informado de un familiar directo del paciente.

REPORTE DE CASO

Varón de 23 años, procedente de Venezuela, que desde los 16 años cursó con bocio sin presencia de síntomas compresivos asociado a temblor distal, diaforesis, hiperfagia y pérdida de peso de 20 kg en un año. Por lo descrito, acude a los servicios de salud donde le diagnostican hipertiroidismo central e

inician tratamiento con tiamazol 15 mg/día y propranolol 80 mg/día.

A los 17 años cursó con incremento de la velocidad de crecimiento (altura 1,86 metros, altura genética esperada 1,73 m) y cefalea hemisférica izquierda opresiva asociado a disminución de la agudeza visual izquierda que progresó a amaurosis. Le indicaron tratamiento quirúrgico que no llegó a realizarse, se comprobó hipersecreción de hormona de crecimiento por lo que se le agregó octreotide 20 mg mensual en forma irregular, no acudió a controles por tres años y emigró a Perú. A los 21 años, paciente ingresó por Emergencia del Hospital Nacional Dos de Mayo, con diagnóstico de tormenta tiroidea inminente. Se confirmó bioquímicamente exceso de producción de hormonas tiroideas, prolactina y de hormona de crecimiento (Tabla 1).

Se realizó una resonancia magnética de hipófisis encontrándose un tumor a nivel sellar con extensión supraselar de 7 cm x 8 cm x 5 cm con compromiso de seno esfenoidal y ambos senos cavernosos, quiasma óptico, lóbulo temporal izquierdo y mesencéfalo (catalogado como Knosp 3b) (Figura 1).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio basal, posterior a exéresis parcial de macroadenoma hipofisario y tiroidectomía total.

Análisis	Resultados			Valor normal
	Examen inicial	Post exéresis parcial de tumor hipofisario	Post tiroidectomía total	
T4 libre	6,9	4,0	1,1	0,6 a 1,7 ng/dL
T3 libre	22,8	15,9	1,8	0,8 a 4,4 pg/mL
TSH	9,7	9,3	4,0	0,4 a 4,6 µUI/mL
IGF-1	275	-	541	115 a 360 ng/mL
GH Basal	4	-	-	1 a 10 µg/L
GH post carga (75 g de glucosa)	2,0	-	-	<1 µg/L
FSH	1,5	-	-	1,5 a 9,7 mUI/mL
LH	1,7	-	-	1,8 a 8,6 UI/L
PRL	169	135	234	3,7 a 17,9 ng/mL
Testosterona	104	-	-	142 a 923 ng/dL
ACTH	43,7	-	-	6,0 a 60,0 pg/mL
Cortisol (AM)	1,1	-	-	4,4 a 22,7 µg/dL
25-OH-VitD	26,4	-	-	30 a 100 ng/mL
Albúmina	3,1	-	-	3,4 a 5,4 g/dL

TSH: hormona estimulante de la tiroides, IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1, GH: hormona de crecimiento, FSH: hormona foliculo estimulante, LH: hormona luteinizante, PRL: prolactina, ACTH: hormona adrenocorticotropica

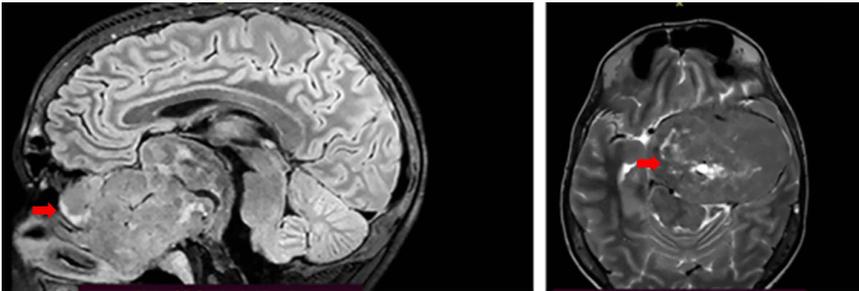


Figura 1. Resonancia magnética de hipófisis preoperatorio (fecha: 21/06/2021).

El paciente fue transferido a neurocirugía para intervención quirúrgica de craneotomía descompresiva frontotemporal izquierda y exéresis parcial de tumor con hallazgos posoperatorios de adenoma con componentes somatotrofo esca-

samente granuloso, lactotrofo densamente granuloso y células sugerentes de adenoma tirotrófico. La conclusión fue de adenoma plurihormonal (Figura 2), la inmunohistoquímica mostró prolactina (+), ACTH (-), LH (-), GH (+), TSH (+), P53 (-), Ki67 3%, alteración y ruptura de red de reticulina y PAS negativo.

En el posoperatorio cursó con edema cerebral, insuficiencia respiratoria, infección de herida operatoria e hipertiroidismo secundario descompensado, por lo que fue reintervenido 12 días mediante una craneotomía descompresiva. El paciente presentó tormenta tiroidea sin respuesta a tratamiento. Se decidió la realización de plasmaféresis para tratamiento de la tirotoxicosis. Debido a dificultad del tratamiento de la tirotoxicosis, se decidió tiroidectomía total más traqueostomía, posterior a ello, cursó con evolución favorable con secuela de hemiparesia derecha.

El paciente fue dado de alta hospitalaria y referido al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, donde recibió radioterapia por 18 sesiones. Tras 2 años de la cirugía y un año de la radioterapia el paciente se encuentra en seguimiento por consultorio externo donde recibe terapia de reemplazo hormonal por hipopituitarismo con prednisona, levotiroxina y enantato de testosterona, además de usar de cabergolina y en espera de acceder a uso de análogos de somatostatina (Figura 3).

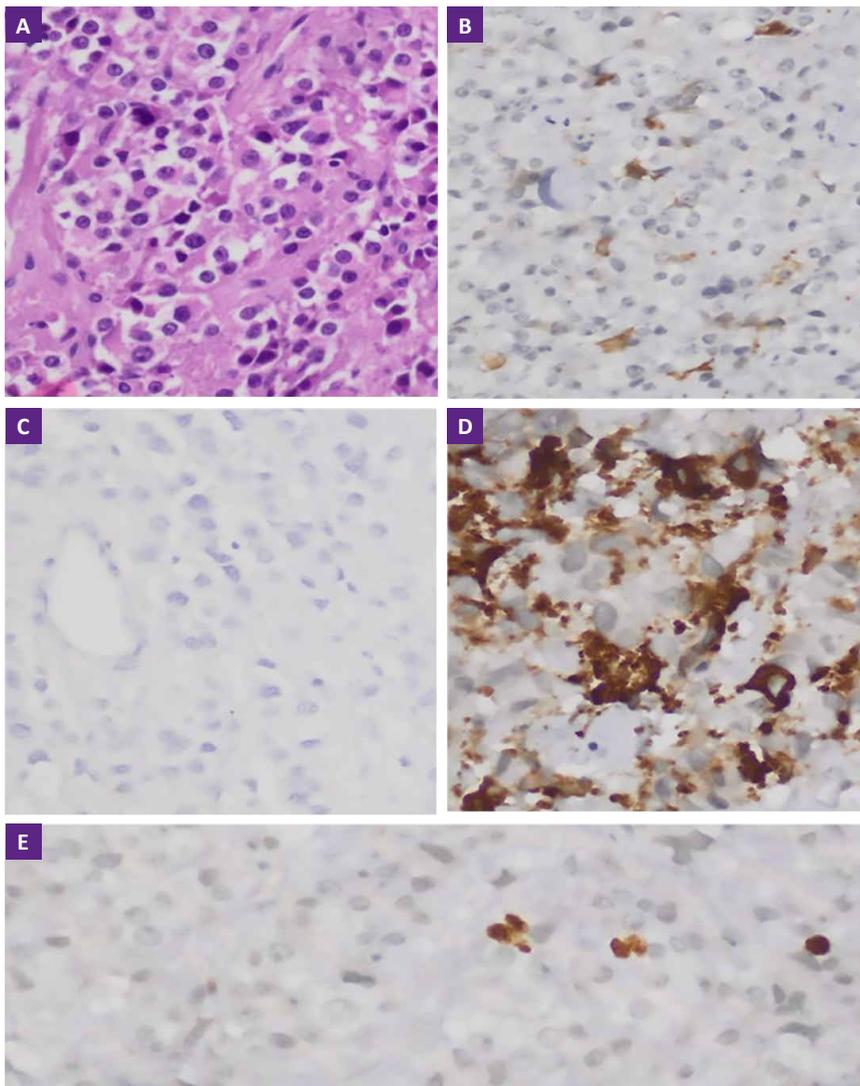


Figura 2. Estudio histopatológico de pieza operatoria: **A)** células hipofisarias neoplásicas con núcleos acidófilos redondeados con variabilidad en el tamaño nuclear, algunos con nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo. Cromatina en sal y pimienta; tinción de hematoxilina – eosina x400. **B)** Inmunohistoquímica (IHQ) positivo para hormona de crecimiento. **C)** IHQ positivo para hormona estimulante de la tiroides (TSH). **D)** IHQ positivo para hormona estimulante de la tiroides. **E)** El índice de proliferación Ki67 fue de 3% en las células tumorales; IHQ x400.

DISCUSIÓN

Los tumores pituitarios se encuentran hasta en 10% de la población, pero solo 2% de estos tumores son clínicamente relevantes, ya sea por su producción hormonal o por el efecto de masa sobre las estructuras adyacentes⁽⁴⁾. Los tumores pituitarios gigantes son definidos por un diámetro tumoral mayor a 4 cm, siendo en su gran mayoría (68,8%) no funcionantes y más comúnmente reportados en hombres⁽⁵⁾. Dentro de los tumores gigantes funcionantes, el prolactinoma es el más común (54,2%), seguido por somatotropinoma (29,2%), gonadotropinoma (8,3%), corticotropinoma (4,2%) y tirotropinoma (4,2%).



Figura 3. Imágenes del paciente en controles por consultorio externo.

Nuestro paciente presentó un adenoma plurihormonal con exceso de hormona de crecimiento, prolactina y TSH. Los tumores pituitarios plurihormonales representan 10 a 15% de los tumores pituitarios. Las combinaciones hormonales más comunes incluyen hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) y/o una hormona glicoproteica (TSH, LH, FSH) ^(6,7). En un estudio que incluyó a 1628 adenomas pituitarios operados, dentro de los plurihormonales 85% secretaban GH+TSH ⁽⁸⁾. En otra revisión de Beck y col, las asociaciones más frecuentes de los tumores productores de TSH (tirotropinomas) eran generalmente con hormona de crecimiento (16%) y prolactina (10,4%) ⁽⁹⁾.

La presencia de un tirotropinoma gigante es de destacar en nuestro paciente. Los tirotropinomas tienen mecanismos moleculares de formación poco conocidos. Dentro de los protooncogenes se han encontrado sobreexpresión del factor de transcripción Pit-1, involucrado también en la diferenciación celular y expresión de los genes de PRL, GH y TSH ⁽⁹⁾. Existen reportes que notifican que la resolución quirúrgica es menor en adenomas plurihormonales por alteración de Pit-1 ^(10,11).

La asociación de un tirotropinoma y un exceso de hormona de crecimiento se ha reportado previamente. En un estudio retrospectivo se evaluó 21 adenomas pituitarios productores de TSH y GH, en estos casos la distribución de edad fue bimodal con picos a los 20 y 40 años, y una razón varones/mujeres de 3:2. Todos los tumores fueron

macroadenomas, 23% fueron gigantes, la destrucción del piso de la silla turca ocurrió en un tercio de los pacientes y la invasión del seno cavernoso en 57,1%. El bocio difuso estuvo presente en 42,9% y los nódulos tiroideos en 47% ⁽¹²⁾. Nuestro paciente tenía una presentación clínica similar.

Como se ha mencionado nuestro paciente presentó un adenoma plurihormonal con componentes de tirotropinoma, exceso de hormona de crecimiento y prolactina, pero además tuvo biomarcadores de agresividad como el ki67. En los adenomas hipofisarios la positividad de ki67 suele ser baja (< 3%) y una elevación \geq a 3% se correlaciona con mayor velocidad de crecimiento, invasión y recurrencia tumoral como se presentó en nuestro caso (3%). A diferencia de otros tumores neuroendocrinos, los de pituitaria no se estratifican en grados según su índice de proliferación Ki67; esto dado que existen biomarcadores más precisos de comportamiento agresivo como la estirpe celular, factores de transcripción, entre otros.

Dentro de las características de agresividad que se han encontrado a nivel histológico están la presencia de un adenoma lactotrófico densamente granulado y somatotrófico escasamente granulado lo que puede explicar el comportamiento agresivo de este tumor neuroendocrino a nivel hipofisario e incluso que no pueda responder plenamente al tratamiento con agonistas dopaminérgicos o análogos de somatostatina ⁽¹³⁾. Lamentablemente en nuestro medio no se cuentan con estudios de inmunohis-

toquímica de factores de transcripción para definir el linaje celular. El conocimiento de biomarcadores de agresividad en los tumores neuroendocrinos de la pituitaria nos muestran la heterogeneidad de la naturaleza de estos y la necesidad de un enfoque individualizado ⁽¹⁴⁾.

El abordaje en nuestro paciente incluyó resección quirúrgica como primera línea de tratamiento del adenoma hipofisario, manejo concomitante del hipertiroidismo secundario mediante tiroidectomía y tratamiento coadyuvante con radioterapia en el posoperatorio, así como el uso de agonistas dopaminérgicos. Otros tipos de terapias coadyuvantes como análogos de somatostatina no se encontraban disponibles.

En relación con el tratamiento y resultados de tumores productores de TSH, una revisión sistemática encontró que la remoción total no es posible siempre si hay invasión al seno cavernoso y si era un macroadenoma. La terapia adyuvante incluyó radioterapia encontrándose que en 15 estudios se logró remisión bioquímica en el 65,9% de pacientes ⁽¹⁵⁾. Los hallazgos y manejo indicados fueron semejantes a los de nuestro caso.

En un estudio en 21 pacientes con tumores pituitarios secretores de TSH y GH, la cirugía fue la primera opción en 19, 14 recibieron ligandos de somatostatina previos a la cirugía y 4 pacientes recibieron tratamiento adicional que incluía radioterapia. En el seguimiento antes de los dos años, el 23,8% de pacientes lograron remisión a largo plazo en el eje GH/IGF-1 y el 38% lograron remisión en el corto plazo, la no remisión o recaída se encontró en 38% ⁽¹²⁾.

Otro fármaco, no aplicado en este caso, para el tratamiento adyuvante de tumores pituitarios agresivos y carcinomas de primera línea dentro de la quimioterapia es la temozolomida (TMZ) pudiendo ser usada previa a la radioterapia o incluso previo a la re-operación ⁽¹⁴⁾. La combinación con radioterapia puede tener un efecto sinérgico en aquellos tumores con Ki67 superior al 10%, con una buena respuesta en el 75% comparado con el 40% de respuesta en monoterapia con TMZ ⁽²⁾. Otras terapias coadyuvantes como los inhibidores de puntos de control inmunitario como anticuerpos anti-CTLA-4 y anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 se han evaluado en pacientes con tumores

pituitarios agresivos y carcinomas pituitarios encontrando mejor respuesta en carcinomas pituitarios⁽²⁾.

Es importante destacar que el paciente presentó tormenta tiroidea como complicación de la cirugía descompresiva. Aunque la tormenta tiroidea suele desarrollarse en pacientes con hipertiroidismo no tratados de larga duración, ésta puede precipitarse por un evento agudo como una cirugía tiroidea o no tiroidea, traumatismo, infección, una carga aguda de yodo o parto. En los pacientes hospitalizados la infección es el desencadenante más común y hasta en el 25 a 43% de los casos no hay un factor precipitante identificable⁽¹⁷⁾.

En relación con el tratamiento del hipertiroidismo secundario en nuestro paciente se realizó la tiroidectomía. Hasta hace algunos años, se creía que similar al síndrome de Nelson que se producía tras la adrenalectomía, podía ocurrir lo mismo tras la tiroidectomía, sin embargo, aun cuando la experiencia es escasa en los pocos casos reportados no se encontró crecimiento de los tirotropinomas⁽¹⁸⁾. En el caso presentado, debido a la inestabilidad clínica del paciente se optó por esta alternativa con buena respuesta.

En conclusión, en el presente caso se evaluó a un paciente con un tumor neuroendocrino plurihormonal con clínica de acrogigantismo asociado a tirotoxicosis. Los tumores neuroendocrinos de la pituitaria con biomarcadores de agresividad pueden tener un comportamiento agresivo que los pueda hacer refractarios al tratamiento convencional de tipo farmacológico, quirúrgico o de radioterapia. A futuro la detección de biomarcadores relacionados al origen del

exceso de producción uni o plurihormonal puede llevar a un diagnóstico y tratamiento oportuno e individualizado además de una apropiada consejería genética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):6-26. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7
- Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1585-601. DOI: 10.1210/clinem/dgad098.
- Burman P, Trouillas J, Losa M, McCormack A, Petersenn S, Popovic V, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(4):593-605. DOI: 10.1530/EJE-22-0440.
- Kasuki L, Raverot G. Definition and diagnosis of aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(2):203-8. DOI: 10.1007/s11154-019-09531-x.
- Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018;61(3):407-21. DOI: 10.1007/s12020-018-1645-x.
- Allehaibi E, AlMalki MH, Brema I. Plurihormonal pituitary macroadenoma: a case report. *J Med Case Reports.* 2021;15(1):407. DOI: 10.1186/s13256-021-02948-6
- Shi R, Wan X, Yan Z, Tan Z, Liu X, Lei T. Clinicopathological Characteristics of Plurihormonal Pituitary Adenoma. *Front Surg.* 2022;9:826720. DOI: 10.3389/fsurg.2022.826720. eCollection 2022.
- Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, Constantin T, Ritchie JC, Veledar E, et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary.* 2016;19(2):183-93. DOI: 10.1007/s11102-015-0697-7
- Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):597-606. DOI: 10.1016/j.beem.2009.05.006.
- Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, Ridout R, Zadeh G, Gentili F, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol.* 2016;29(2):131-42. DOI: 10.1038/modpathol.2015.151.
- Olmedilla Y, Khan S, Young V, Joseph R, Cudlip S, Ansgorge O, et al. Plurihormonal Pit-1 lineage adenoma presenting as meningitis with recurrence after somatostatin analogue. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1). DOI: 10.1530/EDM-18-0130
- Yu N, Duan L, Hu F, Yang S, Liu J, Chen M, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of GH/TSH cosecreting pituitary adenomas: experience of a single pituitary center. *Front Endocrinol.* 2023;14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1197244.
- Picó A, Aranda-López I, Sesmió G, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Rev Esp Patol.* 2021;54(4):263-274. DOI: 10.1016/j.patol.2020.11.006
- Ho KKY, Fleseriu M, Wass J, et al. A proposed clinical classification for pituitary neoplasms to guide therapy and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(3):209-214. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00382-0
- Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, Berhouma M, Pitteloud N, Lamine F, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary.* 2019;22(1):79-88. DOI: 10.1007/s11102-018-0921-3.
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas*. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):G1-24. DOI: 10.1530/EJE-17-0796
- Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg.* 2015;2(3):147-157. DOI:10.1002/ams2.104
- Daousi C, Foy PM, MacFarlane IA. Ablative thyroid treatment for thyrotoxicosis due to thyrotropin-producing pituitary tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(1):93-5. DOI: 10.1136/bcr.07.2008.0541

Tumor marrón en la mandíbula como forma de presentación inicial de hiperparatiroidismo primario

Brown tumor in the mandible as an initial presentation of primary hyperparathyroidism

Gonzalo Miranda Manrique^{1,a}

¹ Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

^a Médico especialista en endocrinología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-1952>

An Fac med. 2024;85(2):207-210. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27415>.

Correspondencia:

Gonzalo Miranda Manrique
sith1685@hotmail.com

Recibido: 17 de febrero 2024

Aprobado: 12 de abril 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: El autor realizó la concepción y diseño del reporte, recolección y obtención de resultados, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final. Asimismo, asume la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Citar como: Miranda G. Tumor marrón en la mandíbula como forma de presentación inicial de hiperparatiroidismo primario. An Fac med. 2024; 85(2):207-210. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27415>.

Resumen

El tumor pardo (TP) es una lesión ósea benigna causada por un exceso de actividad osteoclastica y depósito de hemosiderina como resultado de hiperparatiroidismo primario o secundario. Se presenta el caso de un paciente varón de 71 años que presentaba un tumor mandibular y dolor óseo en miembros inferiores. Fue evaluado inicialmente por el servicio de cabeza y cuello quienes realizaron la exéresis de la lesión mandibular con diagnóstico histológico de células gigantes con áreas necróticas y hemorrágicas. Tres meses después se evidenció presencia de hipercalcemia y fue remitido al servicio de endocrinología. Se confirmó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario asociado a complicaciones esqueléticas y se programó paratiroidectomía con confirmación histológica de adenoma paratiroideo. El presente caso es de interés por la forma de presentación inicial de hiperparatiroidismo primario asociado a presencia de un tumor marrón como diagnóstico diferencial al evaluar a un paciente con tumor óseo mandibular.

Palabras clave: Mandíbula; Hiperparatiroidismo; Neoplasias (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Brown tumor (TP) is a benign bone lesion caused by excess osteoclastic activity and hemosiderin deposition as a result of primary or secondary hyperparathyroidism. We present the case of a 71-year-old male patient with a mandibular tumor and bone pain in the lower limbs. He was initially evaluated by the head and neck department who performed excision of mandibular lesion with histological result of giant cells with necrotic and hemorrhagic areas. 3 months later, hypercalcemia was evident, and he was referred to the endocrinology department. The diagnosis of primary hyperparathyroidism associated with skeletal complications was confirmed and parathyroidectomy was scheduled with histological confirmation of parathyroid adenoma. The present case is of interest because of the initial presentation of primary hyperparathyroidism associated with the presence of a brown tumor as a differential diagnosis when evaluating a patient with mandibular bone tumor.

Keywords: Mandible; Hyperparathyroidism; Neoplasms (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El tumor pardo (TP) es una lesión ósea benigna poco frecuente causada por un exceso de actividad osteoclástica y depósito de hemosiderina como resultado de hiperparatiroidismo primario o secundario (HPT) no controlado. Este tipo de tumor puede ser multifocal y localizarse en cualquier parte del esqueleto, pero con mayor frecuencia surge en los maxilares, costillas, clavículas, extremidades y cintura pélvica. Las lesiones clínicamente significativas en los huesos craneofaciales son raras. La afectación craneofacial puede causar desfiguración facial, comprometer la actividad social y funciones de masticación, de fonación y dificultad en la respiración ⁽¹⁾.

Pueden identificarse varias etiologías ante un paciente con un tumor a nivel de la mandíbula siendo una de ellas el hiperparatiroidismo. Asimismo, en individuos con hiperparatiroidismo pueden presentarse diferentes manifestaciones mandibulares, como los tumores pardos, la osteítis fibrosa/osteodistrofia renal y la leontiasis ósea, entre otras ⁽²⁾. Una mejor comprensión de estas afecciones puede conducir a un manejo clínico más adecuado.

En este caso clínico presentamos un paciente con un tumor pardo provocado por hiperparatiroidismo primario como forma de presentación inicial. Para la publicación de este reporte se obtuvo el consentimiento informado de parte de un familiar directo del paciente.

REPORTE DE CASO

El paciente fue de sexo masculino de 71 años sin antecedentes patológicos significativos, doce meses antes del ingreso presentó un tumor mandibular pardo y dolor óseo en miembros inferiores. Fue evaluado inicialmente por un servicio de cabeza y cuello. Se encontró lesión en región mandibular izquierda de consistencia dura con dolor a palpación de aprox. 5 cm. El paciente tenía una ecografía cervical en la que se encontró una masa sólida heterogénea, calcificaciones internas gruesas de 53x25x36 mm. En la tomografía axial computada (TAC) de contraste de cuello se observó un tumor mandibular infiltrante (Figura 1). Los médicos

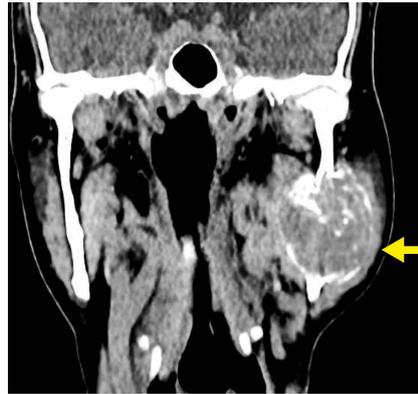


Figura 1. Tomografía computada muestra destrucción ósea. El tejido es de densidad variable con una calcificación intratumoral.

tratantes realizaron exéresis de la lesión mandibular con resultado histológico de células gigantes con áreas necróticas y hemorrágicas de 1,8 x 5 x 4 cm (Figura 2).

Ante los hallazgos anatómo-patológicos descritos se reevaluó al paciente considerando diagnósticos diferenciales, por lo que se solicitó estudios de calcio. El calcio sérico (Ca) resultó con niveles altos de manera persistente, su valor inicial fue de 14,3 mg/dL (valor normal 8,5 a 10,2 mg/dL). Este hallazgo permitió la presunción diagnóstica de una etiología benigna como el tumor pardo, por lo que fue remitido a la unidad de endocrinología tras 3 meses.

A la exploración física se encontró parálisis facial izquierda como complicación de la cirugía y ausencia de ramas hori-

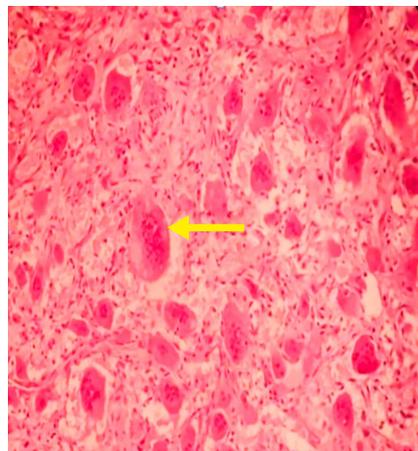


Figura 2. Resultado anatómo-patológico que muestra proliferación de células gigantes multinucleadas.

zontales a nivel mandibular izquierdo. Se confirmó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario ante los niveles séricos elevados de calcio y paratohormonas (PTH). Estos niveles estuvieron asociados a las complicaciones esqueléticas por la presencia de tumor pardo mandibular.

Los valores prequirúrgicos del paciente fueron: Ca total de 14,59 mg/dL, PTH de 743 pg/dL, 25 hidroxivitamin D de 7,2 ng/dL, creatinina sérica de 0,55 mg/dL, fósforo de 2,7 mg/dL, calciuria de 405 mg/24 horas. Asimismo, contaba con estudios de imágenes de radiografía panorámica mandibular en la que se observó reabsorción ósea alveolar moderada generalizada, ecografía tiroidea con resultado de adenoma paratiroideo intratiroideo derecho de 14 x 16,6 mm (Figura 3). Estos hallazgos fueron consistentes en la gammagrafía paratiroidea con sestamibi (+) en el polo superior del lóbulo tiroideo derecho (Figura 4).

Se programó la paratiroidectomía derecha con confirmación histológica de adenoma paratiroideo. Posteriormente, el paciente presentó remisión de cuadro clínico y bioquímico. El paciente tuvo una evolución favorable con PTH y niveles de calcio con valores normales.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una complicación del hiperparatiroidismo primario en un paciente que cursó con un tumor pardo de gran tamaño el cual se originó en la mandíbula y que sobresalía a través de la cavidad oral. Es necesario un diagnóstico diferencial en lesiones a nivel mandibular para neoplasias malignas y benignas de células gigantes como quiste óseo aneurismático, granuloma central de células gigantes y tumor pardo del hiperparatiroidismo. Asimismo, con hallazgos radiológicos como mixoma odontogénico, osteoblastoma, condroblastoma y ameloblastoma. Otros tipos de lesiones a considerar son la reacción a cuerpo extraño, lesiones vasculares y lesiones malignas, principalmente el osteosarcoma, pero también el histiocitoma de células de Langerhans y la leucemia ^(2,3).

El tumor pardo es una manifestación extremadamente rara del hiperparatiroidismo tardío e incontrolado, con una

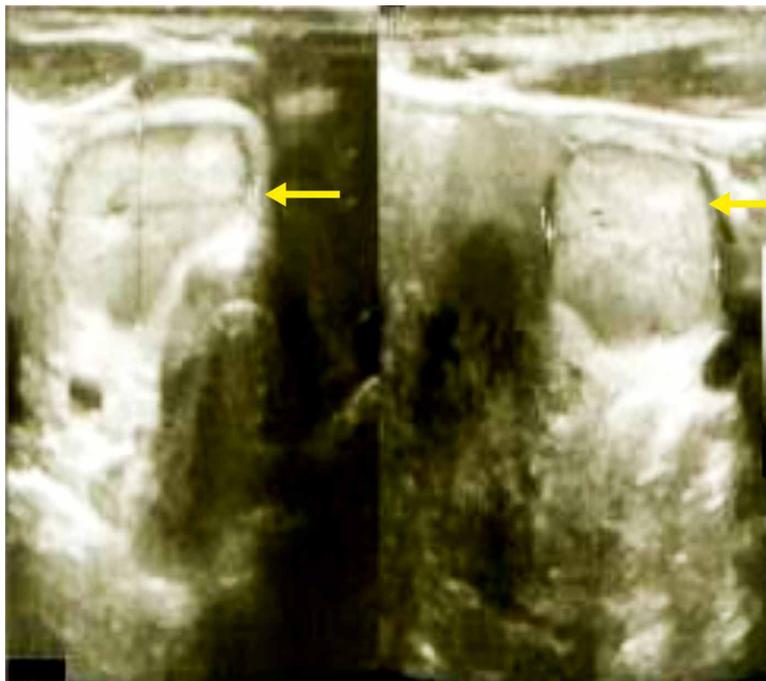


Figura 3. Radiografía panorámica que muestra adenoma paratiroideo intra tiroideo derecho.

incidencia del 1% entre pacientes con hiperparatiroidismo primario. Los tumores pardos son raras lesiones óseas focales no neoplásicas marcadas por adelgazamiento de la corteza ósea y sustitución de la médula ósea por tejidos fibroso. Es el resultado de un rápido recambio osteoclástico del hueso causado por la elevación anormal de la PTH. La coloración marrón se debe al depósito de hemosiderina⁽²⁻⁴⁾. Aunque los tumores son solitarios en la mayoría de los casos, hay reportes de lesiones en múltiples sitios⁽⁵⁻⁷⁾. Comúnmente afectan huesos largos como costillas, clavícula y fémur, aunque en el 4,5% de los casos se ven afectados

huesos de la cara como el maxilar y la mandíbula. El tratamiento del hiperparatiroidismo primario es el primer paso generalmente, y la normalización del nivel de PTH tras la paratiroidectomía a menudo hará que el tumor disminuya de tamaño o desaparezca^(7,8). Por lo general, no se recomienda la resección quirúrgica de un tumor marrón y solo se debe considerar si el paciente desea una resolución rápida, si la lesión ósea compromete las funciones corporales o promueve la deformación facial, o si la lesión no retrocede después de 1 a 2 años⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Dependiendo de la causa de la sobreproducción de PTH, los tumores pardos



Figura 4. Gammagrafía paratiroidea con sestamibi a 15 min en cuello, 15 min en tórax y a las 2 horas

pueden ser consecuencia de 1 de los 4 subtipos de hiperparatiroidismo (HPTH): hiperparatiroidismo primario (HPTH, causado por una enfermedad primaria de las glándulas paratiroides), hiperparatiroidismo secundario (SHPTH, que aparece generalmente en un contexto de insuficiencia renal crónica), hiperparatiroidismo terciario (THPTH, debido a la autonomización de una glándula paratiroides agrandada en pacientes con hiperparatiroidismo secundario de larga duración), o hiperparatiroidismo cuaternario (QHPTH debido a una secreción ectópica de PTH). Por lo tanto, el tratamiento requiere un manejo delicado de la patología primaria cuya respuesta no siempre es predecible, especialmente en las de larga duración⁽¹⁰⁾.

En el caso del paciente presentado la evaluación por la especialidad y el diagnóstico fue posterior a la realización de la exéresis de la lesión mandibular. El diagnóstico de los tumores pardos es un reto ya que pueden confundirse radiológicamente con varias afecciones que desarrollan múltiples lesiones óseas o con neoplasias malignas. Además, son histológicamente indistinguibles del granuloma central de células gigantes, el granuloma periférico de células gigantes, entre otras entidades. Es muy importante, por tanto, revisar minuciosamente la historia clínica del paciente para guiar las investigaciones apropiadas y ayudar al diagnóstico, así como evaluar los niveles de calcio y hormona paratiroidea para poder lograr una normalización de esos valores en pacientes con hiperparatiroidismo asociado a este tipo de lesiones esqueléticas⁽⁷⁾. Este enfoque reducirá la tasa de diagnósticos erróneos, evitará daños a los pacientes y permitirá administrar el tratamiento adecuado⁽¹¹⁻¹³⁾.

Asimismo, el retraso del diagnóstico del HPTH fue demasiado, lo que entre otros factores está relacionado a determinantes sociales como el menor acceso a servicios y deficiencias propias de nuestro sistema sanitario. Esto último dado que, a diferencia de nuestro medio, en la actualidad en los países desarrollados el HPTH se diagnostica principalmente mediante un cribado bioquímico rutinario en pacientes sin signos clínicos que sugieran la enfermedad, por lo que las manifestaciones clásicas del hiperparati-

roidismo son raras en contraste al caso presentado ^(14,15).

Por otro lado, es importante en el tratamiento preoperatorio de la paratiroidectomía, tener en cuenta que el nivel de la vitamina D debe evaluarse y tratarse en caso de deficiencia para prevenir la aparición de síndrome de hueso hambriento en el posoperatorio, así como el considerar el uso cinacalcet para reducir el calcio sérico de ser necesario ⁽¹⁶⁾. El presente caso es de interés, pues en nuestro medio puede ser una forma de presentación inicial de hiperparatiroidismo primario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guimarães LM, Valeriano AT, Rebelo Pontes HA, Gomez RS, Gomes CC. Manifestations of hyperparathyroidism in the jaws: Concepts, mechanisms, and clinical aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;133(5):547-555. DOI:10.1016/j.oooo.2021.08.020
- Lajolo C, Patini R, Limongelli L, Favia G, Tempesta A, Contaldo M, *et al.* Brown tumors of the oral cavity: presentation of 4 new cases and a systematic literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129:575-584. DOI: 10.1016/j.oooo.2020.02.002
- Kabila B, Beqqali B, Obilat S, Haddad SE, Al-lali N, Chat L. Mandibular Brown Tumor Revealing Hyperparathyroidism in a Patient With Neurofibromatosis Type I: Case Report. *Glob Pediatr Health.* 2023;10:2333794X231219168. DOI: 10.1177/2333794X231219168
- Eldaya R, Eissa O, Herrmann S, Pham J, Calle S, Uribe T. Mandibular Lesions: A Practical Approach for Diagnosis Based on Multimodality Imaging Findings. *Contemporary Diagnostic Radiology* 2017; 40(6):1-7. DOI: 10.1097/01.CDR.0000513197.01378.d8
- Pham M, Bhatt P, Purvey TA. Massive Exophytic Brown's Tumor of the Bilateral Maxilla with Mandibular Involvement. *J Craniofac Surg.* 2022;33(3):897-900. DOI:10.1097/SCS.0000000000008308
- Xu B, Yu J, Lu Y, Han B. Primary hyperparathyroidism presenting as a brown tumor in the mandible: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):6. DOI:10.1186/s12902-019-0480-2
- Dos Santos B, Koth VS, Figueiredo MA, *et al.* Brown tumor of the jaws as a manifestation of tertiary hyperparathyroidism: a literature review and case report. *Spec Care Dentist.* 2018;38: 163-171. DOI: 10.1111/scd.12284
- Zou H, Song L, Jia M, *et al.* Brown tumor of multiple facial bones associated with primary hyperparathyroidism: a clinical case report. *Medicine.* 2018;97:e11877. DOI: 10.1097/MD.00000000000011877
- Agnihotri M, Kothari K, Naik L, Ω Brown tumor of hyperparathyroidism. *Diagn Cytopathol.* 2017;45:43-44. DOI: 10.1002/dc.23631
- Fedhila M, Belkacem Chebil R, Marmouch H, *et al.* Brown Tumors of the Jaws: A Retrospective Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2023;16:11795514231210143. DOI:10.1177/11795514231210143
- Palla B, Burian E, Fliefel R, *et al.* Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. *Clin Oral Investig.* 2018;22:1-27. DOI: 10.1007/s00784-017-2124-0
- Rai S, Rattan V, Bhadada SK. Giant cell lesions associated with primary hyperparathyroidism. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14:930-4. DOI: 10.1007/s12663-014-0719-4
- Zou H, Song L, Jia M, Wang L, Sun Y. Brown tumor of multiple facial bones associated with primary hyperparathyroidism: A clinical case report. *Medicine.* 2018;97(33):e11877. DOI:10.1097/MD.00000000000011877
- Delgado-Gomez Manuel, Hoz-Guerra Sonsoles de la, Garcia-Duque Maria, Vega-Blanco María, Blanco-Urbaneja Irune. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. *Rev. ORL.* 2020; 11(3): 347-359. DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.21428>
- Rappoport Wurgaft D, Caballero Quintana M, Cortés Bórquez N, Cabané Toledo P, Gac Espinoza P, Rodríguez Moreno F. Hiperparatiroidismo primario. *Rev Cir.* 2021;73(2). DOI:10.35687/s2452-45492021002910
- Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, *et al.* Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(11):2293-2314. DOI:10.1002/jbmr.

Dengue vaccines and vaccination status in Peru and Latin America

Vacunas contra el dengue y estado de la vacunación en Perú y Latinoamérica

Carlos Quispe-Vicuña^{1,a}, Julieta M. Araoz-Salinas^{2,b}, Brando Ortiz-Saavedra^{3,c}, Jose A. Gonzales-Zamora^{4,d}

¹ Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS). Lima, Perú.

² Peruvian American Medical Society. Albuquerque, NM 87111, USA.

³ Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Arequipa, Perú.

⁴ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami. Miami, FL 33136, USA.

^a Physician, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0076-0985>

^b Physician, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0267-8942>

^c Physician, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-5176>

^d Infectious disease specialist, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2768-9712>

An Fac med. 2024;85(2):211-216. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27783>.

Corresponding:

Jose A. Gonzales Zamora
jxg1416@med.miami.edu

Received: 3 April 2024

Accepted: 14 June 2024

Online publication: 27 June 2024

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest

Funding: This research received no external funding

Author Contributions: JAGZ: Conception of the study. CQV, JMAS, BOS, JAGZ: Design of the study, analysis of data, writing of the manuscript, critical review, final approval.

Cite as: Quispe-Vicuña C, Araoz-Salinas JM, Ortiz-Saavedra B, Gonzales-Zamora JA. Dengue vaccines and vaccination status in Peru and Latin America. An Fac med. 2024;85(2):211-216. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27783>.

Abstract

Due to the recent increase of dengue cases in Latin America, preventive measures beyond vector control or community participation are needed. In this regard, the use of vaccines has emerged as a promising tool. To date, there are three vaccines in phase III clinical trials: CYD-TDV, TAK-003 and Butantan-DV, all showing high efficacy and safety. Several Latin American countries have started implementing vaccination programs with TAK-003 (Qdenga®) vaccine since 2023. Brazil has initiated vaccination programs in children aged 10-14 years and Argentina has implemented TAK-003 vaccine in the private sector. In Peru, despite recent outbreaks of dengue, vaccination has not been considered in the national dengue plan. Although its incorporation represents a public health challenge, we believe that the vaccine would be useful in limiting severe cases and mortality from this disease.

Keywords: Dengue; Vaccines; Peru; Latin America (source: MeSH NLM).

Resumen

Debido al reciente aumento de casos de dengue en América Latina, es necesario realizar medidas preventivas más allá del control del vector o la participación comunitaria. En este sentido, el uso de vacunas ha surgido como una herramienta prometedora. A la fecha, existen tres vacunas en fase III de ensayos clínicos: CYD-TDV, TAK-003 y Butantan-DV, todas ellas mostrando una alta eficacia y seguridad. Varios países de América Latina han comenzado a implementar programas de vacunación con la vacuna TAK-003 (Qdenga®) desde el 2023. Brasil ha iniciado programas de vacunación en niños de 10-14 años y Argentina ha implementado la vacuna TAK-003 a nivel privado. En Perú, pese a los brotes recientes de dengue, la vacunación no ha sido considerada dentro del plan nacional de dengue. Aunque su incorporación representa un reto de salud pública, creemos que la vacuna sería útil para limitar los casos graves y la mortalidad por esta enfermedad.

Palabras clave: Dengue; Vacunas; Perú; Latinoamérica (fuente: DeCS BIREME).

INTRODUCTION

Dengue is a viral disease caused by the bite of an infected mosquito (*Aedes aegypti*) that has been a major public health challenge worldwide over the past decades. Dengue has shown an increasing burden of disease caused by factors such as urbanization, warmer climates, and increased human mobility. In recent years, dengue has affected more than 104 million people and caused more than 40 deaths, with Latin America being one of the regions with the highest incidence rates⁽¹⁾. In this region, dengue infection is mainly concentrated in countries such as Brazil or Mexico⁽²⁾ and has shown a resurgence and rise in the last 50 years due to deficient public policies, scarce resources, and climate change⁽³⁾, which lead to more breeding sites for the *Aedes aegypti* mosquito. In Peru, the cumulative cases of dengue fever in 2023 reached 271,911, which became the worst outbreak we have had to date. However, if we compare trends, up to the epidemiological week 22, 135,520 cases were reported in 2023 (of which 133186 cases were confirmed), and 247,243 cases and 233 deaths have been seen in 2024, representing an increase of 82.4% from the previous year (Figure 1), mainly affecting the regions of Lima, Piura, La Libertad, and Ica⁽⁴⁾.

Peru, a dengue endemic country, presents the 4 serotypes of the dengue virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4) the most predominant being DENV-1 and DENV-2⁽⁵⁾. Given the great impact of this disease, public policies have focused on implementing various strategies to stop the spread of the disease⁽⁶⁾, such as the elimination of vectors and breeding sites, community involvement and the use of repellents and more recently, the application of vaccines. For this reason, the present article summarizes the available evidence for the different dengue vaccines that have reached the phase III of clinical trials, and it shows the current panorama on dengue vaccines in Latin America, with a special focus in Peru.

DEVELOPMENT OF THE THEME

We conducted a review of the available dengue vaccines that have progres-

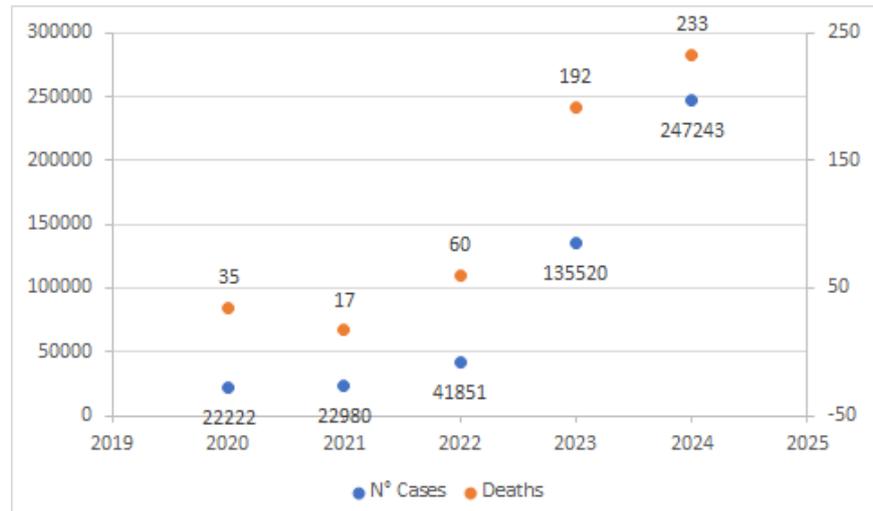


Figure 1. Number of cases and deaths in Peru between 2020 and 2024 (up to epidemiological week N° 22). Source: Dengue Situational Room Ministry of Health (MINSa) from 2024⁽⁴⁾.

sed to phase III of clinical development, examining their efficacy and safety in preventing dengue. Additionally, we meticulously analyzed the current status of vaccination in Latin America and provided our perspective regarding the dengue vaccine implementation in Peru.

DENGUE VACCINES

To date, we have efficacy clinical trial data (Phase III) for three dengue vaccines: CYD-TDV (Dengvaxia®), TAK-003 (Qdenga®), and Butantan-DV (Table 1).

CYD-TDV (DENGVAXIA®)

It is an attenuated chimeric vaccine derived from yellow fever virus. This vaccine is administered in three doses at months 0, 6, and 12⁽⁷⁾. Efficacy results were evaluated in clinical trials CYD15 (population aged 9-16 years in South America) and CYD14 (population aged 2-14 years in Asia). For the prevention of symptomatic virologically confirmed dengue (VCD), the combined efficacy of both clinical trials was 64.2% (95% CI: 59.6-68.4%) in people aged 6 to 16 years after a follow-up period of 25 months after inoculation of the first dose regardless of their initial serological status for dengue⁽⁸⁾. Regarding prevention of hospitalizations, the pooled efficacy was 78.1% (68.3; 84.9) and for preventing severe disease, the efficacy was as high as

88.5% (72.0; 95.3)⁽⁸⁾. Efficacy also varies according to dengue serotype, being higher for DENV-4 (89 %; 95 % CI 80-94 %) and lower for DENV-1 and DENV-2 serotypes (67 % for each; 95 % CI 46-80 %)⁽⁹⁾. However, in those participants of the same age but with a positive serological status at the beginning of the study, the combined efficacy for the prevention of VCD was higher, reaching a percentage of 80.1% (Table 1) at 12-month follow-up after completing the three-dose series⁽⁸⁾. Of note, a higher hazard ratio (HR: 6.25; 95% CI: 0.81-48.32) for severe dengue/hospitalization was reported in participants with a negative serological status at the beginning of the study, while for participants with a positive serological status the HR was lower (HR: 0.18; 95% CI: 0.09-0.37)⁽⁸⁾.

That is why in 2019, the Food and Drug Administration (FDA) cleared Dengvaxia for the prevention of dengue (serotypes DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4) in people aged 6 to 16 years infected with previous laboratory-confirmed dengue and living in endemic areas⁽¹⁰⁾. Regarding the safety profile in this population, fever, erythema at the injection site, myalgia and headache were the most common adverse effects. Allergic and anaphylactic reactions were very rare. Adverse effects were generally short-lived and mild to moderate in severity and occurred less frequently after the second and third doses⁽⁸⁾.

Table 1. Characteristics of the vaccines against dengue.

Vaccines against dengue			
Name	Vaccine CYD-TDV (Dengvaxia)	Vaccine TAK-003 (Qdenga)	Vaccine Butantan-DV
Manufacture	Sanofi Pasteur, Inc.	Takeda Pharma Ltd.	Butantan Institute
Approvals	Approved by the FDA in 2019 for use in the United States of America. Recommended by WHO in 2016 ⁽¹⁹⁾ .	Approved by the EMA in 2022 for use in the European Union. Recommended by the WHO SAGE in 2023 ⁽³⁷⁾ .	Not approved (Phase III Clinical Trial). Not recommended by WHO.
Type of vaccine	Recombinant DNA, live attenuated.	Recombinant DNA, live attenuated.	Live attenuated.
Doses	0.5 ml subcutaneously.	0.5 ml subcutaneously.	0.5 ml subcutaneously.
Dosing interval	Three doses with a 6-month interval (0, 6, and 12 months).	Two doses with a 3-month interval (0 and 3 months).	Single dose.
Composition	Tetravalent vaccine, using recombinant DNA technology, where sequences encoding the premembrane and envelope proteins in the genome of the yellow fever vaccine virus (17D204) were replaced with those encoding homologous sequences of DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4 ⁽¹⁰⁾ .	Tetravalent vaccine, where the DENV-2 strain is a laboratory-derived attenuated virus (DEN-2 PDK-53). Meanwhile, the other three vaccine strains are chimeras generated by substituting the envelope and premembrane genes of the DENV-2 strain with those of the wild-type DENV-1, DENV-3, and DENV-4 strains ⁽¹³⁾ .	Vaccine composed of attenuated vaccine viruses for DENV-1, DENV-3, and DENV-4, and a chimeric vaccine virus containing the DENV-2 genes encoding the premembrane and envelope proteins on the attenuated background of DENV-4 ⁽¹⁷⁾ .
Indications and target population	Indicated for the prevention of dengue disease caused by serotypes 1, 2, 3, and 4 in individuals aged 6 to 16 years with laboratory-confirmed previous dengue infection and who live in endemic areas ⁽¹⁰⁾ .	Indicated for the prevention of dengue disease in individuals aged 4 years and older ⁽¹⁶⁾ .	It is not yet indicated.
Efficacy for symptomatic virologically confirmed dengue (VCD) and hospitalization	Efficacy of 80.1% (95% CI: 62.1-89.6%) for VCD in seropositive individuals aged 6 to 16 years ⁽⁹⁾ . To prevent hospitalization, efficacy of 78.1%.	Efficacy of 80.2% (95% CI: 73.3%-85.3%) for VCD in individuals aged 4 to 16 years ⁽¹³⁾ . To prevent hospitalization, efficacy of 90.4%.	Efficacy of 79.6% (95% CI: 70.0-86.3%) for VCD in individuals aged 2 to 59 years ⁽¹⁷⁾ . No data for efficacy to prevent hospitalization.
Other characteristics	It is not approved for use in individuals who have not been previously infected with any serotype of the dengue virus or for whom this information is unknown.	It does not require prior exposure to the disease or the need for laboratory confirmation of previous dengue infection	No laboratory confirmation of previous dengue infection is necessary

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; WHO: World Health Organization; VCD: Virologically Confirmed Dengue; 95% CI: 95% Confidence Interval.

TAK-003 (QDenga®)

It is a lived-attenuated tetravalent dengue vaccine that was developed using recombinant DNA technology based on a DENV-2 back bone⁽¹¹⁾. This vaccine is administered in two doses, with three months of separation between doses⁽¹²⁾. The efficacy results of TAK-003 were evaluated in the DEN-301 clinical trial (population 4 to 16 years of age in South America and the Asia Pacific region). For the prevention of VCD fever due to any serotype, the efficacy was 80.2%, after a follow-up of 12 months after the second dose⁽¹²⁾. Additionally, the efficacy for the prevention of hospitalization due to VCD fever and dengue hemorrhagic fever was 90.4% and 85.9% respectively (follow-up between 30 days and 18 months after administration of the second dose)⁽¹³⁾. It is important to mention that at 54 month-

follow-up, the efficacy for preventing VCD decreased to 61.2%; however, the efficacy for hospitalization prevention remained high (84.1%)⁽¹⁴⁾. In addition, when the long-term efficacy for the different serotypes were analyzed (4.5 years) in seropositive individuals, the vaccine showed good efficacy for preventing VCD and hospitalizations against all four serotypes, with the greatest efficacy reported for DENV-2, in which the reduction of VCD and hospitalizations was of 80.4% and 90.5% respectively⁽¹⁴⁾.

On the other hand, in seronegative individuals, the vaccine offered good efficacy for VCD and hospitalizations against DENV-1 and DENV-2; however, the vaccine was not protective against DENV-3 and showed inconclusive results for DENV-4⁽¹³⁾. In this trial, vaccinated seronegative participants did not develop unexpected symptoms

mediated by antibody-dependent enhancement; therefore, the administration is considered safe in seronegative and seropositive individuals. Although there are still no clinical efficacy results for individuals over 17 years of age, the efficacy can be inferred from immunogenicity data^(12,15). The DEN-304 trial (USA) evaluated the immunogenicity of Qdenga in adults 18 to 60 years of age. By comparing the results with those found in the pediatric population, protection against dengue disease in adults (>17 years) is expected⁽¹²⁾. Regarding safety results, in participants aged 4 to 60 years the most frequent adverse events were pain or erythema at the injection site, headache and myalgia. In the pediatric population (4 to 17 years), the most frequent adverse events, compared to adults, were fever, upper respiratory tract infection and

nasopharyngitis⁽¹²⁾. The severity of these events was mild to moderate, short in duration, and less frequent after the second dose. Therefore, in 2022, the European Medicines Agency (EMA) approved the use of Qdenga for the prevention of dengue in the European Union for individuals aged four and older. This vaccine may be administered concomitantly with hepatitis A and Yellow fever vaccines⁽¹⁶⁾.

BUTANTAN-DV

The results of the DEN-03-IB clinical trial corresponding to single-dose administration of the Butantan-DV attenuated vaccine (Butantan Institute) have been published in 2024 and are very promising⁽¹⁷⁾. The population in the study was composed of people aged 2 to 59 years, located in 5 geographic regions of Brazil, and the overall efficacy of the vaccine was 79.6% for the prevention of dengue VCD at 2 years of follow-up. Regarding the initial dengue serological status, the efficacy was 73.6% among participants with negative serology and 89.2% with positive serology. Likewise, according to the age group, the efficacy was 80.1% among participants aged 2 to 6 years, 77.8% among those aged 7 to 17 years and 90.0% among those aged 18 to 59 years. In addition, efficacy is different according to serotype, being 89.5% (95% CI, 78.7 to 95.0) against DENV-1, but decreasing to 69.6% (95% CI, 50.8 to 81.5) against DENV-2; no efficacy has been identified for the other serotypes⁽¹⁷⁾. No data was provided about hospitalization due to the low incidence of severe dengue in this study.

The most common adverse events in the vaccine group were pain at the administration site, headache, fatigue, and rash. Most adverse events reported were mild to moderate in severity. In total, 28 serious adverse events related to the vaccine or placebo were reported (20 in the vaccine group and 8 in the control group) and although there were 16 deaths during the follow-up period (9 in the vaccine group and 7 in the control group), the researchers considered that they were not caused by dengue, nor were they related to the administration of the vaccine or placebo⁽¹⁷⁾.

CURRENT STATUS OF THE VACCINATION PROGRAMS IN PERU AND REST OF LATIN AMERICA

In Latin America, the CYD-TDV (Dengvaxia) vaccine was the first vaccine that became commercially available. It was approved by many countries in this region that included El Salvador, Costa Rica, Guatemala, Mexico, Brazil, Argentina, Paraguay, Colombia, and Peru⁽¹⁸⁾. In 2016, the CYD-TDV vaccine was recommended by the World Health Organization (WHO) for persons aged 9 to 45 years with confirmed previous dengue infection who live in endemic areas⁽¹⁹⁾. In 2018, The WHO updated its recommendations regarding the use of Dengvaxia in 2018, based on long-term safety data, which showed that seronegative vaccine recipients had an excess risk of severe dengue compared to unvaccinated seronegative individuals and recommended serological testing for past dengue infection and administering the vaccine only to those who have been previously infected⁽¹⁹⁾. This requirement has hampered the implementation of the CYD-TDV vaccine in many countries including Peru, given the limited availability of serologic testing in rural areas. Despite its approval, this vaccine is not currently marketed in Peru⁽²⁰⁾. It is important to mention that the FDA granted approval to CYD-TDV in 2019 for children and adolescents 6-16 years old who lived in endemic areas⁽¹⁰⁾. This vaccine is currently available in Puerto Rico and is included in its pediatric national immunization schedule for children aged 9-16 years having serologic evidence of previous infection⁽²¹⁾.

In terms of TAK-003 (Qdenga), this vaccine has received prequalification by WHO in May 2024. TAK-003 is now recommended by this organization for people aged 6 to 16 years in settings with high disease burden and transmission intensity⁽²²⁾. With this prequalification, the Pan American Health Organization (PAHO) and other United Nations agencies are now able to purchase this vaccine⁽²³⁾. On the other hand, the Food and Drug Administration (FDA) has not granted approval for TAK-003 as of June 2024. At this point, Takeda pharmaceutical has decided to withdraw its application following discussions with the FDA on

aspects of data collection, which could not be addressed within the current U.S. Biologics License Application (BLS) review cycle⁽²⁴⁾.

In Latin America, Brazil became the first country to approve this vaccine in April 2023 by The National Health Surveillance Agency (ANVISA) for individuals aged 4 to 60 years old in a two-dose regimen with a 3-month interval⁽²⁵⁾. In December 2023, the implementation of a public vaccination program was initiated in this country⁽²⁶⁾. To date, the Ministry of Health of Brazil has purchased 6.5 million vaccine doses for 2024. The last batch, consisting of 1 million doses, was acquired in May 2024⁽²⁷⁾. Since early-February of 2024, the government has started a massive dengue vaccination in children between 10 to 14 years old prioritizing the locations with more reported cases such as the Federal District. Brazil, being one of the countries more affected with dengue disease, reported the circulation of the four serotypes and 2,966,339 cases in the first 12 epidemiological weeks of 2024, representing an increase of 227% compared to the same period in 2023 and an increase of 284% compared to the average of the last 5 years in this country⁽²⁸⁾. Due to the persistence of this serious issue, Brazil has also secured the acquisition of 9 million vaccines by 2025⁽²⁹⁾. On the other hand, Argentina has also approved TAK-003 in April 2023⁽³⁰⁾, which is available for sale in the private sector nationwide⁽³¹⁾. The adoption of this preventive measure has occurred in response to the emergence of locally acquired cases across different jurisdictions, with 134,202 cases reported in the first eleven epidemiologic weeks of 2024^(28,32).

Of note, the Argentinean Minister of Health has mentioned that a public vaccination campaign with TAK-003 will start in endemic regions in August 2024, but the vaccine will not be integrated into the national vaccination schedule yet⁽³³⁾. In other countries such as Colombia, the TAK-003 vaccine was approved in November 2023⁽³⁴⁾ but not implemented despite having 69,837 cases between the epidemiologic week 1 and 11 of 2024, representing an increase of 262% compared to the average of the last 5 years

for the same period⁽²⁸⁾. In the case of Paraguay, the TAK-003 vaccine is still in process of approval and is under consideration for purchase in 2024⁽³⁵⁾.

Peru, one of the countries mostly affected by this disease in 2024, has designed a national disease control strategy that included epidemiological surveillance, timely diagnosis, healthcare workers training, control of the risk of infestation by *Aedes aegypti*, and educational campaigns in high-risk communities. Surprisingly, vaccination has not been considered as part of this plan⁽³⁶⁾ despite the approval of the TAK-003 vaccine by the EMA and the recommendation for its use given by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization in October 2023⁽³⁷⁾. As of June 2024, the TAK-003 vaccine has not been approved in this country, however, the executive director of the Peruvian National Center for Epidemiology, Prevention and Disease Control has stated that the request for the acquisition of the TAK-003 vaccine has already been submitted to PAHO and the purchase will be done through the Revolving Fund in 2024⁽³⁸⁾. It is important to mention that unlike CYD-TDV, serologic confirmation of previous dengue infection is not required with TAK-003, which makes it suitable for implementation in countries that lack laboratory services in rural areas such as Peru. In terms of efficacy against the different serotypes, TAK-003 has demonstrated high efficacy against DENV-1 and DENV-2, which are the serotypes that predominate in Peru⁽⁵⁾.

Regarding the Butantan-DV vaccine, it has not been approved yet; however, the researchers from the Butantan Institute plan to submit a report to ANVISA, Brazil's health surveillance agency, in the second half of 2024 in order to apply for registration of the vaccine. They expect to have a definitive approval in 2025⁽³⁹⁾.

Although the vaccines are shown as promising tools to limit the disease burden and hospitalization rates from Dengue, it is unlikely to have an immediate impact to control current outbreaks; however, it can serve as an important measure to prevent epidemics in the medium- and long-term future. In this regard, SAGE has recommended that the vaccine should be intro-

duced about 1-2 years prior to the age-specific peak incidence of dengue-related hospitalizations⁽³⁷⁾.

CONCLUSIONS

Although vector control is considered the main measure for dengue prevention, it has achieved only limited success in Latin America. There are many factors that have contributed to the spread of dengue in this region such as urbanization without proper planning and adequate sanitary conditions, which could create adequate environments for the proliferation of the *Aedes aegypti* mosquito. Climate change also plays an important role in the appearance of arboviral diseases, especially with the occurrence of "el Niño", a climate phenomenon associated with high temperatures and storms, which is a perfect scenario for the reproduction of mosquitoes. All of which makes it necessary to adopt new control measures for the prevention of dengue that could complement the traditional approach of vector control. We believe that incorporating a dengue vaccine in Peru could serve as an important tool to limit the disease burden and decrease hospitalizations in the medium- and long-term future. We hope that this report can help to recognize vaccination not as a definitive solution to the dengue epidemic, but as a fundamental tool in the fight against this disease in highly endemic regions. It is well known that the incorporation of a vaccine against dengue in Peru represents an important public health challenge, since it requires meticulous planning and coordination of resources to guarantee broad vaccination coverage, especially in the most affected regions. However, it is imperative that public authorities promote dengue vaccination programs along with other preventive measures to reduce the incidence and severity of future dengue outbreaks.

REFERENCES

- Zeng Z, Zhan J, Chen L, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. *EclinicalMedicine*. 2021;32:100712. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100712

- Santos LLM, De Aquino EC, Fernandes SM, Ternes YMF, Feres VCDR. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Pública*. 2023;47:1. DOI: 10.26633/RPSP.2023.34
- Tapia-Conyer R, Betancourt-Cravioto M, Méndez-Galván J. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(sup1):14–7. DOI: 10.1179/2046904712Z.00000000046
- Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional de Dengue [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/#grafico01>
- Munayco CV, Valderrama Rosales BY, Mateo Lizarbe SY, Yon Fabian CR, Peña Sánchez R, Vásquez Sánchez CH, et al. Notes from the Field: Dengue Outbreak — Peru, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(4):86–8. DOI: 10.15585/mmwr.mm7304a4
- Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015;32(1):146. DOI: 10.17843/rpmesp.2015.321.1587
- Food & Drug Administration. FDA. Clinical Review Memo – DENGAXIA [Internet]. 2023 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.fda.gov/media/170875/download?attachment>
- Sanofi Pasteur. Dengvaxia Confidential/Proprietary Information [Internet]. [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://drug.fda.moph.go.th/media.php?id=515340760044937216&name=U1DR2C10B259000311C-SPC.pdf>
- Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195–206. DOI: 10.1056/NEJMoa1506223
- Food & Drug Administration. DENGAXIA [Internet]. 2023 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengvaxia>
- Huang CYH, Kinney RM, Livengood JA, Bolling B, Arguello JJ, Luy BE, et al. Genetic and Phenotypic Characterization of Manufacturing Seeds for a Tetravalent Dengue Vaccine (DENVax). *Halstead SB, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2243. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002243
- World Health Organization. Vaccines and immunization: Dengue [Internet]. 2016 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/dengue-vaccines>
- European Medicines Agency. EMA EUROPA. EPAR - Product Information Qdenga [Internet]. 2022 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
- Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2):e257–70. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3
- Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and

- Adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1903869
16. European Medicines Agency. EMA EUROPA Qdenga [Internet]. 2022 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>
 17. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JCV, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med*. 2024;390(5):397–408. DOI: 10.1056/NEJMoa2301790
 18. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The Impact of the Newly Licensed Dengue Vaccine in Endemic Countries. Guzman MG, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(12):e0005179. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005179
 19. World Health Organization. Dengue vaccine safety update [Internet]. 2018 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/dengue-vaccines/safety-update>
 20. Redacción RPP. Vacuna contra el dengue solamente es de alcance privado en Piura [Internet]. 2017 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://rpp.pe/peru/piura/vacuna-contra-el-dengue-solamente-es-de-alcance-privado-en-piura-noticia-1049888>
 21. Departamento de Salud de Puerto Rico. Itinerario de Vacunación 2022 [Internet]. 2022 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.salud.pr.gov/CMS/62>
 22. World Health Organization. WHO position paper on dengue vaccines – May 2024 [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376641/WER9918-eng-fre.pdf>
 23. World Health Organization. WHO prequalifies new dengue vaccine [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-05-2024-who-prequalifies-new-dengue-vaccine>
 24. Takeda. Takeda Announces Voluntary Withdrawal of U.S. Biologics License Application (BLA) for Dengue Vaccine Candidate TAK-003 [Internet]. 2023 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.takeda.com/newsroom/statements/2023/takeda-announces-voluntary-withdrawal-of-us-biologics-license-application-for-dengue-vaccine-candidate-TAK-003/>
 25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Ministério da Saúde do Brasil. Qdenga (Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada): novo registro [Internet]. 2023 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/qdenga-vacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-novo-registro>
 26. Reuters. Brazilian city begins first mass vaccination against dengue [Internet]. [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.reuters.com/world/americas/brazilian-city-begins-first-mass-vaccination-against-dengue-2024-01-03/>
 27. Ministério da Saúde do Brasil. Ministério da Saúde entrega nova remessa de vacinas da dengue [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/maio/ministerio-da-saude-entrega-nova-remessa-de-vacinas-da-dengue>
 28. PAHO. Epidemiological Update - Increase in dengue cases in the Region of the Americas - 29 March 2024 [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-increase-dengue-cases-region-americas-29-march-2024>
 29. Agência Brasil. Takeda prioriza dengue vaccine for Brazilian public health system [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/en/saude/noticia/2024-02/takeda-prioritizes-dengue-vaccine-brazilian-public-health-system>
 30. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. Boletín ANMAT. Disposición DI-2023-3129-APN-ANMAT#MS [Internet]. 2023 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: https://boletin.anmat.gob.ar/abril_2023/Dispo_3129-23.pdf
 31. infobae. Presentaron un proyecto de ley para incluir la vacuna contra el dengue en el calendario obligatorio [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.infobae.com/sociedad/2024/01/20/presentaron-un-proyecto-de-ley-para-incluir-la-vacuna-contra-el-dengue-en-el-calendario-obligatorio/>
 32. Ministerio de Salud Argentina. Boletín epidemiológico nacional N 689 SE 4 | 2024 [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-689-se-4-2024>
 33. infobae. El Ministerio de Salud definió una estrategia nacional contra el dengue: a qué grupos se priorizará en la vacunación y el rol central de las provincias [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.infobae.com/salud/2024/05/09/el-ministerio-de-salud-definio-una-estrategia-nacional-contra-el-dengue-a-que-grupos-se-priorizara-en-la-vacunacion-y-el-rol-central-de-las-provincias/>
 34. Invima. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Colombia. Consulta avanzada registros sanitarios [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.invima.gov.co/atencion-al-ciudadano/consulta-avanzada-registros-sanitarios>
 35. ABC COLOR. Dengue: Paraguay quiere comprar vacunas de Takeda, pero producción es limitada dice el PAI [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.abc.com.py/nacionales/2024/01/07/dengue-paraguay-quiere-comprar-vacunas-de-takeda-pero-produccion-es-limitada-dice-el-pai/>
 36. Ministerio de Salud del Perú. gob.pe | Plataforma digital única del Estado Peruano. Resolución Ministerial N.º 082-2024-MINSA [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/5156456-082-2024-minsa>
 37. World Health Organization. WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization [Internet]. 2023 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
 38. Exitosa Noticias. Dengue en el Perú: Minsa accedería a vacuna para niños de 9 a 14 años cuando fallecidos son adultos mayores [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.exitosanoticias.pe/actualidad/dengue-peru-minsa-accederia-vacuna-ninos-9-14-anos-cuando-fallecidos-son-adultos-mayores-n124486>
 39. EurekAlert!. Butantan Institute's dengue vaccine protects 79.6% of those vaccinated, study shows [Internet]. 2024 [accessed 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.eurekalert.org/news-releases/1033143#:~:text=Also%20according%20to%20Kall%C3%A1s%20who,for%20the%20vaccine%20in%202025.>

Costos anuales incrementales para implementar intervenciones efectivas que erradiquen el hambre en el mundo y en Perú

Incremental annual costs for implementing effective interventions to eradicate hunger globally and in Peru

Anibal Velásquez^{1,2,a}

¹ Programa Mundial de Alimentos de Naciones Unidas. Lima, Perú.

^a Ex Ministro de Salud del Perú

^b Epidemiólogo, MSc en malariología y saneamiento ambiental. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5867-0937>

An Fac med. 2024;85(2):217-224. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28429>.

Correspondencia:

Anibal Velásquez

anibal.velasquez@wfp.org

Recibido: 20 de junio 2024

Aprobado: 27 de junio 2024

Publicación en línea: 30 de junio 2024

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Velásquez A. Costos anuales incrementales para implementar intervenciones efectivas que erradiquen el hambre en el mundo y en Perú. An Fac med. 2024;85(2):217-224. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.28429>.

Resumen

Desde 2018, la inseguridad alimentaria ha aumentado significativamente en el mundo, especialmente en América Latina, el Caribe y Perú, debido a conflictos, la pandemia de COVID-19, bajo crecimiento económico, inflación, pobreza, desigualdad y shocks climáticos. Estas condiciones dificultan alcanzar la meta de erradicar el hambre para 2030, subrayando la importancia de centrar los recursos en la seguridad alimentaria y nutricional. Este artículo revisa investigaciones que identifican intervenciones efectivas y los costos adicionales necesarios para erradicar el hambre en el mundo para 2030. En Perú, se propone un portafolio de 10 intervenciones efectivas, requiriendo una inversión anual adicional de 393,3 millones de dólares para sacar del hambre a 2,4 millones de personas. Esta inversión se distribuye en 50,4 millones para sistemas alimentarios, 259 millones para resiliencia climática, 45,8 millones para protección social y 38,5 millones para infraestructura rural.

Palabras clave: Hambre; Inseguridad Alimentaria; Perú; Política Pública de Salud; Costos y Análisis de Costo (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Since 2018, food insecurity has increased significantly worldwide, especially in Latin America, the Caribbean and Peru, due to conflicts, the COVID-19 pandemic, low economic growth, inflation, poverty, inequality and climate shocks. These conditions make it difficult to achieve the goal of eradicating hunger by 2030, underlining the importance of focusing resources on food and nutrition security. This article reviews research that identifies effective interventions and the additional costs needed to eradicate hunger worldwide by 2030. In Peru, a portfolio of 10 effective interventions is proposed, requiring an additional annual investment of US\$393.3 million to lift 2.4 million people out of hunger. This investment is distributed as US\$50.4 million for food systems, US\$259 million for climate resilience, US\$45.8 million for social protection and US\$38.5 million for rural infrastructure.

Keywords: Hunger; Food Insecurity; Peru; Health Policy; Costs and Cost Analysis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La inseguridad alimentaria ha aumentado significativamente en el mundo, en América Latina y el Caribe desde 2018 debido a conflictos, la pandemia, bajo crecimiento económico, inflación, incremento de la pobreza y desigualdad, y mayor frecuencia de shocks climáticos que afectan la producción y distribución de alimentos ^(1, 2). En 2020, la región tenía el mayor costo promedio de una dieta saludable en comparación con otras partes del mundo, llegando a 3,89 USD por persona y día, mientras que el promedio global era de 3,54 USD ⁽²⁾. Las previsiones indican que es improbable alcanzar la meta de los ODS de erradicar el hambre para 2030.

En 2022, el 29,6% de la población mundial sufría inseguridad alimentaria moderada o severa; y en América Latina y el Caribe, el 37,4% enfrentaba inseguridad alimentaria, con un 12,6% en inseguridad severa ⁽²⁾. En Perú, el 51% de la población vivía en inseguridad alimentaria en 2021, de los cuales el 3,5% se encontraba en inseguridad alimentaria severa ⁽³⁾.

En 2022, América Latina y el Caribe registraron un 40,4% de inseguridad alimentaria en áreas rurales, superando los promedios mundiales, y un incremento en la pobreza extrema rural al 22,5% ⁽⁴⁾. La falta de beneficios del crecimiento económico y el acceso limitado a servicios esenciales agravan la inseguridad alimentaria y la malnutrición. En Perú, la desnutrición crónica es 11 veces más común entre los niños más pobres que entre los más ricos ⁽⁵⁾. Los territorios más rezagados carecen de políticas e inversiones necesarias para abordar la malnutrición. El acceso limitado al agua potable y servicios sanitarios se asocia con mayores niveles de malnutrición. Más de la mitad de la población en estas áreas vive con necesidades básicas insatisfechas y tiene menos acceso a servicios de salud ⁽⁵⁾.

Centrar los recursos en asegurar la seguridad alimentaria y nutricional es crucial para abordar la pobreza, mitigar el impacto del cambio climático y avanzar hacia un desarrollo saludable y sostenible. Postergar estas inversiones indispensables amenaza con comprometer los objetivos para 2030, profundizando los desafíos econó-

micos y macroeconómicos a futuro ⁽⁶⁾. A pesar del alto costo, estas inversiones son esenciales, ya que el costo de la inacción supera al de tomar acción.

Es fundamental dirigir inversiones al sector agrícola, protección social e infraestructura para mejorar los sistemas alimentarios en América Latina y el Caribe ⁽⁷⁾. Estas inversiones ayudarán a crear sistemas alimentarios inclusivos, resilientes y sostenibles, alineados con los Objetivos de Desarrollo Sostenible ⁽⁸⁾.

Este artículo presenta los resultados de investigaciones que han identificado y priorizado intervenciones efectivas basadas en evidencia, evaluando los costos adicionales necesarios para su implementación con el objetivo de erradicar el hambre en el mundo para el año 2030. Además, se analiza el costo por persona de estas intervenciones diseñadas para superar el hambre. A partir de estos estudios, he estimado los costos adicionales necesarios para implementar un portafolio de intervenciones efectivas priorizadas para cumplir con la meta de erradicar el hambre en Perú, conforme al Objetivo de Desarrollo Sostenible 2.

DESARROLLO DEL TEMA

Revisión de estudios sobre el costo de erradicar el hambre en el mundo

Este reporte compila estimaciones de costos y análisis de las intervenciones más eficaces para alcanzar el Objetivo de Desarrollo Sostenible 2 (ODS2), basado en estudios de instituciones reconocidas. Se destacan cuatro investigaciones clave: FAO, IFAD y WFP (2015) ⁽⁷⁾, Laborde y col. (2016 y 2020) ^(9, 10), y Chichaibelu y col. (2021) ⁽¹¹⁾, que evalúan la inversión necesaria para erradicar el hambre mundial y resaltar intervenciones respaldadas por evidencia.

Estos estudios presentan diversas estrategias de inversión, con costos y beneficios estimados variados, y muestran diferencias en objetivos, intervenciones y metodologías de modelado. Aunque todos buscan cumplir el ODS 2, varían en sus definiciones de hambre y enfoques hacia la seguridad alimentaria, emplean-

do distintos métodos para combatir el hambre y mejorar la nutrición. Los costos anuales y por persona para eliminar el hambre difieren significativamente, así como el número de beneficiarios, reflejando las diversas suposiciones y enfoques de cada investigación. Estos informes subrayan la necesidad de múltiples estrategias para luchar contra el hambre de manera efectiva.

La tabla 1 resume los objetivos, intervenciones, metodologías y costos estimados de las inversiones necesarias para erradicar el hambre hasta 2030 de varios estudios. Los costos anuales varían entre US\$ 11 mil millones y US\$ 265 mil millones, y el costo *per cápita* oscila entre US\$ 368 y US\$ 4035. El estudio de FAO, IFAD y WFP (2015) ⁽⁷⁾ estima una inversión adicional de US\$ 8 mil millones anuales para América Latina y el Caribe, distribuidos en US\$ 6 mil millones para infraestructura rural y agricultura, y US\$ 2 mil millones para programas de protección social, resultando en un costo *per cápita* de US\$ 2933 entre 2016 y 2030.

El estudio de FAO, IFAD y WFP (2015) ⁽⁷⁾ resalta una inversión significativa para erradicar el hambre que afectará a 650 millones de personas en 2030, incluyendo protección social, agricultura, investigación, desarrollo e infraestructura.

El estudio de Laborde y col. (2016) ⁽⁹⁾ utiliza un modelo dinámico de equilibrio general computable (CGE) y encuestas de hogares, concluyendo que erradicar el hambre requiere una inversión promedio de US\$ 11 mil millones anuales en gasto público adicional hasta 2030, priorizando países con mayor necesidad y combinando intervenciones efectivas. Se espera que este gasto público estimule inversiones privadas de US\$ 5 mil millones anuales hasta 2030.

El estudio de Laborde (2020) ⁽¹⁰⁾, realizado bajo el proyecto Ceres2030 en colaboración con Nature Research, analiza la efectividad de las intervenciones agrícolas y el costo para los gobiernos de erradicar el hambre, duplicar los ingresos de pequeños productores y fomentar la sostenibilidad ambiental para 2030. Se estima que los donantes deben aumentar su aporte en 14 mil millones de dólares anuales y que los países de ingresos bajos y me-

Tabla 1. Estudios de costos de intervenciones para eliminar el hambre el año 2030 en el mundo y América Latina y El Caribe: costo total y costo *per cápita* anual.

Estudio	Objetivos/intervenciones/metodología del estudio	Costo anual total para reducir el hambre	Costo total <i>per cápita</i> de la erradicación del hambre 2015–2030
"Achieving Zero Hunger. The critical role of investments in social protection and agriculture (FAO, IFAD & WFP, 2015)"	"Objetivo: estimar las inversiones adicionales necesarias para acabar con la pobreza y el hambre en todos los países hasta el 2030 (650 millones de personas con hambre crónica en el mundo y 27 millones en ALC) Intervenciones: fortalecimiento de la agricultura primaria y la gestión de recursos naturales, el impulso de operaciones de agroprocesamiento, la mejora de la infraestructura y el marco institucional, así como la inversión en investigación y desarrollo (I+D), servicios de extensión y programas de protección social. Metodología: Utiliza un modelo de equilibrio parcial global (GAPS), que realiza proyecciones país por país de la oferta y demanda de alimentos, y para inversiones tanto públicas como privadas."	"Mundo: US\$ 265 mil millones adicionales, de los cuales US\$ 198 mil millones para inversiones pro-pobres y US\$ 67 mil millones para protección social. ALC: US \$ 8 mil millones adicionales, de los cuales US\$ 6 mil millones para propobres y US\$ 2 mil millones para protección social"	"Mundo: US\$ 4035* ALC: US\$ 2933"
"Ending Hunger: What would it cost? (Laborde et al., 2016, IFPRI& IISD)"	"Objetivo: estimar el costo mínimo requerido para erradicar el hambre en hogares vulnerables para el año 2030, proponiendo reducir la incidencia del hambre a un 5%. Para evitar 310 millones de personas con hambre que permita alcanzar la meta de menos de 5% de hambre el año 2030. Intervenciones: considerando el financiamiento de redes de seguridad social dirigidas directamente a los consumidores, apoyo agrícola para expandir la producción y aumentar los ingresos de los agricultores pobres, y desarrollo rural que reduce las ineficiencias a lo largo de la cadena de valor y mejora la productividad rural. Metodología: un modelo CGE (Modelo de Equilibrio General Computable) multirregional global combinado con encuestas de hogares "	"US\$ 11 mil millones en gasto público: US\$ 4 mil millones deben provenir de los donantes y US\$ 7 mil millones de los propios países pobres Este gasto público generaría un adicional de US\$ 5 mil millones de inversión privada"	US\$ 368*
Ending Hunger, Increasing Incomes, and Protecting the Climate: What would it cost donors? (Laborde, D., Parent, M., & Smaller, C. (2020), Ceres2030)	"Objetivo: estimar la inversión pública adicional necesaria para acabar con el hambre (490 millones de personas), duplicar los ingresos de los productores a pequeña escala (545 millones de pequeños productores) y proteger el medio ambiente (mantener las metas del efecto invernadero) para el año 2030. Intervenciones: Ceres2030 modeló un portafolio de intervenciones agrupados en tres categorías: (1) redes de seguridad social enfocadas en promover la inclusión y mejorar el capital humano, (2) incremento de la productividad y eficiencia de los agricultores, y (3) conexión a los agricultores con los mercados, garantizando la distribución de la producción excedente y proporcionando mejores precios para los agricultores y menor costo para los consumidores. Metodología: El equipo de modelado utilizó un modelo de equilibrio general computable (CGE) el mismo modelo de Laborde y col. (2016)"	"US\$ 33 mil millones de dólares adicionales de gasto público: US\$ 14 mil millones adicionales proveniente de los donantes (tendrían que duplicar el aporte usual) US\$ 19 mil millones adicionales a cargo de los países de ingresos bajos y medianos. El gasto público adicional impulsará un extra de US\$ 52 mil millones de inversión privada"	US\$ 520*
The global cost of reaching a world without hunger. (Chichaiabelu, B. B., Bekchanov, M., von Braun, J., & Torero, M., 2021).	Objetivo: calcular el costo global para alcanzar un mundo sin hambre el año 2030. Intervenciones: 22 intervenciones basadas en evidencia que incluyen: la mejora de la eficiencia en investigación y desarrollo (I+D) agrícola, la prestación de servicios de extensión agrícola, el fortalecimiento de los sistemas de información agrícola, las mejoras en la alfabetización femenina y la expansión de la protección social existente. Metodología: Curvas de Costo Marginal de Reducción (MACC), que ayudan a identificar las opciones de inversión más eficaces y económicas.	"US\$ 39 mil millones a US\$ 50 mil millones anuales para sacar del hambre a 840 y 909 millones de personas hasta el año 2030"	US\$ 482 a US\$ 571*

*El costo total por persona se calcula como el costo neto total descontado durante el período de 15 años para los estudios de Chichaiabelu y col. ⁽¹¹⁾ y Laborde y col. ⁽⁹⁾. Para los estudios de FAO, IFAD & WFP ⁽⁷⁾ se calculó para el período de 14 años y para el estudio de Laborde y col. ⁽¹⁰⁾ se calculó para el período de 10 años. Se asume una tasa de descuento del 5% (Hoddinott *et al.*, 2013). El número absoluto de personas sacadas del hambre por las inversiones propuestas se calcula entre el número proyectado de personas con hambre de cada estudio. Fuente: Adaptado de Chichaiabelu y col. ⁽¹¹⁾.

Tabla 2. Potencial de las intervenciones para reducir el hambre y costo incremental de implementación.

Intervención	Reducción en el número de personas en riesgo de hambre (Millones)	Costo incremental anual promedio de inversión (Millones de US\$)	Costo incremental anual promedio de inversión por individuo rescatado del riesgo de hambre (US\$)
Transformación de sistemas alimentarios			
Investigación y Desarrollo (I+D) Agrícola	92	2960	32,2
Mejora de la eficiencia en I+D Agrícola	69,9	888	12,7
Servicios de extensión agrícola	81,5	2096	25,7
Expansión a gran escala del riego	7,6	3520	463,2
Mejora de la eficiencia del riego	18,6	4590	246,8
Expansión del riego a pequeña escala	142,3	3790	26,6
Gestión del agua en el suelo	12,2	4580	375,4
Protección de cultivos- insectos	10,1	700	69,3
Protección de cultivos- enfermedades	8,8	875	99,4
Protección de cultivos- malezas	9,4	1050	111,7
Eficiencia en el uso de nitrógeno	56,5	8750	154,9
Manejo integrado de la fertilidad del suelo	16,6	1750	105,4
TIC- Servicios de información agrícola	26,6	698	26,2
Comercio internacional- Completando la Agenda de Desarrollo de Doha (DDA)	108,8	30000	275,7
Resiliencia climática			
Reducción de pérdida de alimentos a lo largo de la cadena de valor	36	8580	241,7
Secuestro de carbono en el suelo (Mitigación del cambio climático)	36,4	64000	1758,2
Plantación y variedades óptimas de cultivos (Adaptación al cambio climático)	9,7	13300	1371,1
Protección social			
Protección social- Escalando programas existentes	103,1	3676,8	35,7
Protección social- Estableciendo nuevos programas	103,1	9158	88,9
COVID-19- Protección social	137,9	12255	88,9
Intervenciones específicas de nutrición	30,9	4950	160
Mejora de la alfabetización femenina	2,6	87	33,1
Infraestructura rural			
Infraestructura (Carretera, Ferrocarril, Electricidad)	33,8	10810	320

Fuente: ZEF y FAO⁽¹²⁾ y Chichaibelu⁽¹¹⁾.

dios deben incrementar su gasto público en 19 mil millones de dólares anuales. Esta inversión evitaría que 490 millones de personas padezcan hambre, duplicaría los ingresos de 545 millones de pequeños productores y mantendría las emisiones de gases de efecto invernadero dentro de los límites del Acuerdo de París.

El estudio de Chichaibelu y col. (2021)⁽¹¹⁾ calcula el costo de las inversiones adicionales necesarias para erradicar el hambre en 2030 mediante una curva de costo marginal de abatimiento. Se requieren inversiones anuales entre 39 y

50 mil millones de dólares para evitar el hambre de 840 a 990 millones de personas, implementando 22 intervenciones basadas en evidencia. Estas intervenciones incluyen mejoras en la productividad agrícola, eficiencia en la distribución de alimentos, apoyo a grupos marginados y reducción de la desnutrición infantil. Las intervenciones más costo-efectivas son la investigación y desarrollo agrícola (I+D agrícola), servicios de extensión, tecnologías de información y comunicación agrícola, riego a pequeña escala y mejora de la alfabetización femenina.

Costo de intervenciones efectivas para alcanzar la meta Hambre Cero en el mundo

Las intervenciones respaldadas por ZEF y FAO (2020)⁽¹²⁾ y Chichaibelu y col. (2021)⁽¹¹⁾ ofrecen estimaciones de costos y efectos en la lucha contra el hambre, detallando 23 intervenciones fundamentales los cuales se detallan en la tabla 2.

Chichaibelu y col. (2021)⁽¹¹⁾ destacan que invertir en I+D agrícola, servicios de extensión, TIC para la agricultura, riego a pequeña escala y mejora de la alfabetización femenina puede reducir el ham-

bre en 221,3 millones de personas en el mundo con una inversión anual adicional de 10 431 millones de dólares.

Las intervenciones de adaptación climática, como prácticas de cultivo óptimas y variedades mejoradas de cultivos, pueden reducir el riesgo de subalimentación en 119,2 millones de personas con una inversión adicional de 87 800 millones de dólares anuales.

La expansión de programas de protección social podría reducir el riesgo de hambre en 206,2 millones de personas, con un costo *per cápita* anual entre US\$ 35,7 y US\$ 88,9, requiriendo más de US\$ 12 mil millones anuales. Invertir en educación femenina y nutrición puede beneficiar a 33,5 millones de personas a un costo de US\$ 5 mil millones anuales.

Otras inversiones, como la reducción de pérdidas de alimentos y la mejora del riego, pueden disminuir la subalimentación en 163,4 millones de personas con una inversión anual adicional de 42 mil millones de dólares. Estas opciones, aunque más costosas y lentas de implementar, deben priorizarse al inicio de la década para lograr un impacto significativo antes de 2030.

Estimación del costo de intervenciones efectivas que pueden ser implementadas en el Perú

En línea con el ODS2, es esencial que cada país desarrolle un portafolio de inversiones basado en intervenciones eficaces y respaldadas por evidencia. La sinergia de estas estrategias es clave para fortalecer la seguridad alimentaria y nutricional de manera integral, siendo las estrategias integradas notablemente más efectivas que las acciones unilaterales⁽⁸⁾. En esta vía, presentamos la selección de 10 intervenciones efectivas de la lista mostrada en la tabla 2, que pueden ser implementadas en Perú. La tabla 3 muestra las intervenciones efectivas seleccionadas y el estimado de costo anual adicional que Perú necesitaría asignar para que 2,4 millones de personas puedan salir del riesgo de hambre, alcanzando así la meta de Hambre Cero para el año 2030. Esta cifra de personas con subalimentación en Perú fue reportada en el informe sobre el panorama regional de la

seguridad alimentaria y la nutrición para el periodo 2020-2022⁽²⁾.

El número de casos evitados de personas en riesgo de hambre para Perú se calculó a partir de la proporción de personas en riesgo de hambre evitadas por cada intervención; y el costo incremental anual para implementar cada intervención se estimó a partir de los costos *per cápita* que fueron reportados en el estudio de Chichaibelu y col.⁽¹¹⁾ y presentados en la tabla 2.

Las intervenciones efectivas seleccionadas se agrupan en cuatro áreas clave: transformación de sistemas alimentarios, resiliencia climática, protección social e infraestructura rural. Estas intervenciones requieren una inversión anual de 393,3 millones de dólares para sacar del hambre a 2,4 millones de personas en Perú.

Inversiones para transformar los sistemas alimentarios

Para erradicar la pobreza y el hambre para 2030, es crucial establecer un sistema alimentario que garantice acceso universal a la alimentación, aumente los ingresos de los desfavorecidos y promueva la seguridad alimentaria, nutrición adecuada y gestión sostenible de recursos naturales⁽¹³⁾.

Las estrategias integradas que combinan avances en I+D agrícola, servicios de extensión, servicios de información agrícola con tecnologías de información y comunicación (TIC) y la expansión de la irrigación a pequeña escala son altamente efectivas para reducir el hambre^(11, 12). La implementación de estas intervenciones en Perú podría evitar que más de 1 286 605 personas estén subalimentadas, con una inversión adicional anual de 50,4 millones de dólares.

La inversión en agricultura es esencial para aliviar la pobreza, ya que incrementa significativamente los ingresos en comunidades vulnerables, hasta cuatro veces más que otros sectores^(14, 15, 16). Específicamente, cada 1% de crecimiento en la agricultura resulta en un aumento del 6% en el consumo de los 10% más pobres de la población, evidenciando el impacto directo de la agricultura en la mejora de los medios de subsistencia⁽¹⁷⁾.

Para una transformación sostenible de los sistemas alimentarios, se requiere mayor inversión en I+D agroalimentario, especialmente en países de ingresos bajos y medios. Las inversiones en I+D agrícola han demostrado retornos económicos promedio del 40% al 60%, superando otros tipos de gasto público en efectividad y contribuyendo significativamente a la mejora de la productividad agrícola, la reducción de la pobreza y el hambre, y la mitigación de los efectos del cambio climático⁽¹⁸⁾. El estudio de Rao y col.⁽¹⁹⁾ muestra que los retornos de la inversión en I+D agrícola son altos, especialmente en países en desarrollo.

Además, las inversiones en I+D agrícola con componentes de extensión generan retornos aún mayores, aproximadamente del 80% anual⁽²⁰⁾. Los servicios de extensión agrícola son fundamentales para enfrentar retos de seguridad alimentaria y comunitaria, proporcionando formación y asesoramiento sobre prácticas agrícolas, selección de semillas, almacenamiento y nuevas tecnologías⁽²¹⁾.

Inversiones en resiliencia climática

La creciente vulnerabilidad del sector agrícola al cambio climático hace crucial incrementar las inversiones en agricultura sostenible y seguridad alimentaria. Estas inversiones deben centrarse en prácticas agrícolas resilientes y ecológicamente sostenibles, esenciales para la mitigación y adaptación al cambio climático, mejorando la seguridad alimentaria y conservando el medio ambiente^(17, 22, 23).

Thornton y col.⁽²⁴⁾ destacan la necesidad de conservar ecosistemas, minimizar riesgos climáticos y adoptar prácticas que reduzcan emisiones y desperdicio de alimentos. Recomiendan evitar la expansión agrícola en zonas ricas en carbono, mejorar el acceso a mercados, apoyar prácticas agrícolas inteligentes, fortalecer la infraestructura rural, implementar alertas tempranas y servicios climáticos, fomentar dietas saludables y sostenibles, y reducir la pérdida y desperdicio de alimentos.

En Perú, las intervenciones efectivas para enfrentar el cambio climático incluyen el secuestro de carbono en el suelo y la reducción de la pérdida de alimentos a lo largo de la cadena de valor. Estas accio-

Tabla 3. Costo incremental anual para implementar intervenciones efectivas seleccionadas para Perú con base en el estudio de Chichaibelu y col. ⁽¹¹⁾.

Intervención	Proporción de personas en riesgo de hambre que pueden ser evitados por cada intervención	Costo incremental anual promedio de inversión por individuo rescatado del riesgo de hambre (USD)	Perú		
			Número de personas en riesgo de hambre que pueden ser evitados	Costo incremental anual que puede evitar el número de personas en riesgo de hambre (Millones USD)	
Transformación de sistemas alimentarios			1.286.605	50,4	
1	Investigación y Desarrollo (I+D) Agrícola	0,14	32,2	327.888	10,5
2	Servicios de extensión agrícola	0,12	25,7	290.466	7,5
3	Mejora de la eficiencia del riego	0,03	246,8	66.290	16,4
4	Expansión del riego a pequeña escala	0,21	26,6	507.158	13,5
5	TIC- Servicios de información agrícola	0,04	26,2	94.802	2,5
Resiliencia climática			258.034	259,1	
6	Reducción de pérdida de alimentos a lo largo de la cadena de valor	0,05	241,7	128.304	31,0
7	Secuestro de carbono en el suelo (Mitigación del cambio climático)	0,05	1758,2	129.730	228,1
Protección social			734.898	45,8	
8	Protección social- Escalando programas existentes	0,15	35,7	367.449	13,1
9	Protección social- Estableciendo nuevos programas	0,15	88,9	367.449	32,7
Infraestructura rural			120.463,3	38,5	
10	Infraestructura (Carretera, Ferrocarril, Electricidad)	0,05	320	120.463	38,5
Total		1,0	163,9	2.400.000	393,3

nes pueden prevenir que más de 258 000 personas estén en riesgo de hambre, con una inversión anual de aproximadamente 259 millones de dólares.

La captura de carbono en el suelo es una estrategia mitigadora económica que requiere incentivos para su implementación ^(12, 17). La intensificación sostenible es clave para incrementar la producción alimentaria de manera sostenible, enfrentando las limitaciones de espacio para expandir la agricultura y minimizando las emisiones de gases de efecto invernadero. Esto incluye la gestión forestal sostenible, la conservación y restauración de ecosistemas y tierras, y la reducción de la deforestación, degradación, pérdidas y desperdicio de alimentos ⁽²⁵⁾.

En América Latina y el Caribe se desperdician anualmente aproximadamente 127 millones de toneladas de alimentos, y en Perú 12,8 millones de toneladas ^(26, 27, 28). Reducir este desperdicio es esencial para disminuir las emi-

siones de gases de efecto invernadero y fortalecer la seguridad alimentaria ^(25,29). Esto requiere inversiones en infraestructura, mejores prácticas en toda la cadena alimentaria, desde la producción hasta el consumo, y encontrar usos alternativos para los alimentos desperdiciados ⁽¹⁷⁾.

Inversiones en protección social

La protección social es una estrategia efectiva para combatir la pobreza y el hambre, ofreciendo herramientas como redes de seguridad y mecanismos para aumentar ingresos de los más vulnerables ⁽⁶⁾. Estas inversiones son esenciales para asegurar el acceso a alimentos nutritivos, especialmente durante crisis como la pandemia de COVID-19. Las intervenciones de asistencia alimentaria ofrecen apoyo económico y social a familias de bajos ingresos y fomentan su integración económica ⁽⁸⁾.

En América Latina y el Caribe, programas de protección social como transferencias

monetarias, cupones alimentarios y programas de alimentación escolar han demostrado incrementar el consumo alimenticio, la ingesta calórica y la diversidad dietética de los hogares beneficiarios ^(5, 30, 31, 32).

La ampliación y creación de nuevos programas de protección social son clave para reducir el número de personas en riesgo de hambre ⁽¹¹⁾. En Perú, estas intervenciones han sido utilizadas durante la pandemia de COVID-19 y continúan a través de programas como Juntos, Pensión 65, Qali Warma y apoyo a las ollas comunes. Ampliar y crear estos programas podría sacar del hambre a 734 898 personas con una inversión anual de 45,8 millones de dólares.

Inversión en desarrollo rural

La inversión en desarrollo rural y agricultura es imprescindible para combatir la pobreza, reducir la desigualdad y garantizar la seguridad alimentaria,

respaldada por evidencias científicas y experiencias globales^(30, 33, 34). Establecer infraestructura esencial como sistemas de almacenamiento, energía renovable descentralizada, carreteras rurales y sistemas de riego es vital para aumentar la producción de alimentos y mejorar los ingresos de las familias rurales, fortaleciendo su lucha contra el hambre⁽³⁵⁾.

Estas inversiones no solo incrementan la producción agrícola y reducen los costos de transporte, sino que también mejoran la disponibilidad de alimentos y promueven la adopción de nuevas tecnologías⁽³⁰⁾. Además, la infraestructura rural facilita el acceso a mercados y estimula la diversificación productiva^(30, 36), impulsando el desarrollo económico rural. Inversiones en caminos rurales, electrificación y sistemas de riego han demostrado ser efectivas en reducir la pobreza rural^(37, 38) y, junto con sistemas de telecomunicaciones, mejoran significativamente la productividad⁽³³⁾.

En Perú, las inversiones en infraestructura rural podrían evitar que 120 463 personas caigan en riesgo de hambre con una inversión anual de 38,5 millones de dólares.

CONCLUSIONES

Importantes estudios han identificado intervenciones efectivas y estimado los costos anuales incrementales necesarios para implementar cada una, con el objetivo de erradicar el hambre en el mundo y alcanzar la meta del OD 2. Esto permite que los países elijan un portafolio de intervenciones adecuado. En esta revisión, se seleccionaron 10 intervenciones efectivas basadas en estos estudios, que pueden evitar que 2,4 millones de personas caigan en riesgo de hambre con una inversión anual de 393,3 millones de dólares.

Para transformar los sistemas alimentarios en Perú, se necesita una inversión adicional anual de 50,4 millones de dólares. En términos de resiliencia climática, se recomienda adoptar prácticas agrícolas resilientes y sostenibles, como el secuestro de carbono en el suelo y la reducción de pérdidas de alimentos, con una inversión anual de aproximadamente 259 millones de dólares. La ampliación y creación de programas de protección social requieren una inversión anual de 45,8

millones de dólares. Finalmente, la inversión en infraestructura rural demanda un gasto anual de 38,5 millones de dólares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Internet]. CEPAL, 2023. Estudio Económico de América Latina y el Caribe. Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Fecha de acceso: 15 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/67989-estudio-economico-america-latina-caribe-2023-financiamiento-transicion>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, FIDA, OPS, PMA y UNICEF (2023). Panorama regional de la seguridad alimentaria y nutricional - América Latina y el Caribe 2022: hacia una mejor asequibilidad de las dietas saludables. Santiago de Chile [Fecha de acceso: 15 de junio 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.4060/cc3859es>
- Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social MIDIS [Internet]. MIDIS, Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego (MIDAGRI) y Programa Mundial de Alimentos (WFP) de las Naciones Unidas en el Perú, 2021. Perú: Evaluación de la Seguridad Alimentaria ante Emergencias (ESAE) [Fecha de acceso: 15 de junio 2024]. Disponible en: <https://evidencia.midis.gob.pe/wp-content/uploads/2022/02/MIDIS-MIDAGRI-WFP-2022-ESAE-2021-1.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud [Internet]. FAO, OPS, WFP y UNICEF, 2018. Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina y el Caribe 2018. Santiago [Fecha de acceso: 6 de junio 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49616>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, FIDA, OMS, PMA y UNICEF. (2019). El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2019. Protegerse frente a la desaceleración y el debilitamiento de la economía. Roma, FAO [Fecha de acceso: 6 de junio 2024]. Disponible en: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/02d85961-3c26-4d3b-ad67-a60c879693aa/content>
- United Nations [Internet]. United Nations, Interagency Task Force on Financing for Development, 2023. Financing for Sustainable Development Report 2023: Financing Sustainable Transformations. New York: United Nations [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://desapublications.un.org/publications/financing-sustainable-development-report-2023>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, IFAD y WFP. 2015. Achieving Zero Hunger: the critical role of investments in social protection and agriculture. Rome: FAO [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/i4951e/i4951e.pdf>
- Ceres2030 [Internet]. Ceres2030: Sustainable Solutions to End Hunger. SUMMARY REPORT. Cornell University, International Food Policy Research Institute (IFPRI), y International Institute for Sustainable Development (IISD), 2021 [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: https://ceres2030.iisd.org/wp-content/uploads/2021/03/ceres2030_en-summary-report.pdf
- International Institute for Sustainable Development [Internet]. Laborde D, Bizikova L., Lallemand T, Smaller C, 2016. Ending Hunger: What Would It Cost? Instituto Internacional para el Desarrollo Sostenible (IISD) y Instituto Internacional de Investigación sobre Políticas Alimentarias (IFPRI). [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.iisd.org/system/files/publications/ending-hunger-what-would-it-cost.pdf>
- Ceres2030 [Internet]. Laborde D, Parent M, Smaller C, 2020. Ending Hunger, Increasing Incomes, and Protecting the Climate: What would it cost donors? Ceres2030. International Institute for Sustainable Development (IISD) and International Food Policy Research Institute (IFPRI) [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://ceres2030.iisd.org/wp-content/uploads/2021/03/ceres2030-en-what-would-it-cost.pdf>
- Chichaibelu BB, Bekchanov M, von Braun J, Torero M. The global cost of reaching a world without hunger: Investment costs and policy action opportunities. Food Policy. 2021; 104: 102151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2021.102151>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. ZEF y FAO, 2020. Investment costs and policy action opportunities for reaching a world without hunger (SDG2) [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://openknowledge.fao.org/items/f5cd89c2-ee2e-4d4c-a9bf-e86c8dbe3d17>
- World Bank Group [Internet]. Townsend R, World Bank Group, 2015. Ending Poverty and Hunger by 2030. An Agenda for the Global Food System. Washington DC. Second Edition [Fecha de acceso: 10 de junio 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10986/21771>
- World Bank Group [Internet]. World Bank, 2008. World Development Report 2008, Agriculture for Development, Washington, DC. [Fecha de acceso: 10 de junio 2024]. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/587251468175472382/pdf/41455optmzd0PA18082136807701PUBLIC1.pdf>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, 2015. Climate change and food security: risks and responses [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/i5188e/i5188e.pdf>
- World Bank Group [Internet]. Morris M, Sebastian A, Rekha A, Perego VME, Nash JD, Diaz-Bonilla E, Centurion ME, 2020. Future Foodscapes: Reimagining Agriculture in Latin America and the Caribbean [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/942381591906970569/pdf/Future-Foodscapes-Re-imagining-Agriculture-in-Latin-America-and-the-Caribbean.pdf>
- CGIAR Research Program on Climate Change, Agriculture and Food Security (CCAFS) [Internet]. Beddington J, Asaduzzaman M, Clark M, Fernandez A, Guillou M, Jahn M, Wakhungu J, 2012. Achieving food security in the face of climate change: Final report from the Commission on Sustainable Agriculture and Climate Change. CGIAR Research Program on Climate Change, Agriculture, and Food Security (CCAFS). Copenhagen, Denmark [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://cgspace.cgiar.org/server/api/core/bitstreams/c5a223d4-55ee-4bc2-bb59-6e9f895c7788/content>
- Stads GJ, Nin-Pratt A, Wiebe K, Sulser TB, Benfica R. Public investment in agri-food system innovation for sustainable development. Front Agr Sci Eng. 2023; 10(1): 124-134. DOI: <https://doi.org/10.15302/J-FASE-2023484>

19. Rao X, Hurley TM, Pardey PG. Are agricultural R&D returns declining and development dependent?. *World Development*. 2019;122: 27-37. DOI: 10.1016/j.worlddev.2019.05.009
20. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. Tewodaj Mogues, Bingxin Yu, Shenggen Fan, Linden McBride, 2012. The impacts of public investment in and for agriculture. Synthesis of the existing evidence. ESA Working paper No. 12-07, October 2012. Agricultural Development Economics Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations [Fecha de acceso: 8 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.fao.org/agrifood-economics/publications/detail/en/c/163735/>
21. International Institute for Sustainable Development [Internet]. Bizikova L, Jungcurt S, McDougal K, Smaller C, (2017). Effective Public Investments to Improve Food Security. The International Institute for Sustainable Development [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.iisd.org/system/files/publications/effective-public-investments-improve-food-security.pdf>
22. Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia [Internet]. Magrin G, Gay García C, Cruz Choque D, Giménez JC, Moreno AR, Nagy GJ, Nobre C, Villamizar A, 2007. Latin America. In *Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability* (pp. 581-615). Cambridge University Press [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: https://philip.inpa.gov.br/publ_livres/2007/IPCC-AR4-WG2-CHAPT-13.pdf
23. Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Internet]. Samaniego J, Galindo LM, Alatorre JE, Ferrer J, Gómez JJ, 2015. La economía del cambio climático en América Latina y el Caribe: Paradojas y desafíos del desarrollo sostenible. CEPAL, Comisión Europea - EUOCLIMA, Agencia Alemana de Cooperación Internacional (GIZ), Cooperación Regional Francesa para América del Sur, Oficina de Cambio Climático de España, UKAID/Departamento de Desarrollo Internacional del Reino Unido (DFID), y Organismo Danés de Desarrollo Internacional (DANIDA) [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/37310-la-economia-cambio-climatico-america-latina-caribe-paradojas-desafios-desarrollo>
24. Thornton P, Chang Y, Loboguerrero AM, Campbell B. Perspective: What might it cost to reconfigure food systems?. *Global Food Security*. 2023; 36: 100669. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2022.100669>
25. IPCC [Internet]. Summary for Policymakers. In *Climate Change and Land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems* [P.R. Shukla, J. Skea, E. Calvo Buendia, V. Masson-Delmotte, H.-O. Pörtner, D. C. Roberts, P. Zhai, R. Slade, S. Connors, R. van Diemen, M. Ferrat, E. Haughey, S. Luz, S. Neogi, M. Pathak, J. Petzold, J. Portugal Pereira, P. Vyas, E. Huntley, K. Kissick, M. Belkacemi, J. Malley (eds.)], 2019. [Fecha de acceso: 14 de junio 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781009157988.001>
26. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [Internet]. FAO, FIDA, OPS, WFP y UNICEF, 2020. Panorama de la seguridad alimentaria y nutrición en América Latina y el Caribe 2020. Santiago de Chile [Fecha de acceso: 15 de junio 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.4060/cb2242es>
27. Banco Interamericano de Desarrollo [Internet]. Salazar L, Muñoz G, 2019. Seguridad alimentaria de América Latina y El Caribe. Banco Interamericano de Desarrollo [Fecha de acceso: 15 de junio 2024]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/seguridad-alimentaria-en-america-latina-y-el-caribe>
28. Bedoya-Perales NS, Dal' Magro GP. Quantification of food losses and waste in Peru: A mass flow analysis along the food supply chain. *Sustainability*. 2021; 13(5): 2807. DOI: <https://doi.org/10.3390/su13052807>
29. IPCC [Internet]. Mbow C, Rosenzweig C, Barioni LG, Benton TG, Herrero M, Krishnapillai M, Xu Y, 2019. Food Security. In *Climate Change and Land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems* [Fecha de acceso: 15 de junio 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/9781009157988.007>
30. Germany Trade & Invest [Internet]. Salazar L, Muñoz G, Martel P, 2018. Food Security Sector Framework document. Environment, Rural Development, and Disaster Risk Management Division. Inter-American Development Bank [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.gtai.de/resource/blob/741218/5580effc19fab0690a1f35978a15bcf/PRO20211102741216.pdf>
31. Comisión Económica para América Latina y el Caribe [Internet]. Cecchini S y col., 2015. Instrumentos de protección social: caminos latinoamericanos hacia la universalización (Libros de la CEPAL, N° 136; LC/G.2644-P). Santiago de Chile: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/38821-instrumentos-proteccion-social-caminos-latinoamericanos-la-universalizacion>
32. Hidrobo M, Hoddinott J, Kumar N, Olivier M. Social Protection, Food Security, and Asset Formation. *World Development*. 2018; 101: 88-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2017.08.014>
33. Consorcio de Investigación Económica y Social [Internet]. Fort R, Paredes H, 2014. Impacto de la Inversión Pública Rural en el desarrollo de las regiones y niveles de bienestar de la población (2002-2012). Informe final Proyecto MEDIANO CIES A1-PMN-T3-07-2013 [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: <https://cies.org.pe/investigacion/impacto-de-la-inversion-publica-rural-en-el-desarrollo-de/>
34. ReSAKSS [Internet]. Benin S, Nin Pratt A, Fan S, Breisinger C, Mogues T, Thurlow J, Diao X, 2008. Growth and Poverty Reduction Impacts of Public Investments in Agriculture and Rural Areas: Assessment techniques, tools, and guide for practitioners. ReSAKSS Working Paper No. 3, International Food Policy Research Institute (IFPRI) [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: https://www.fsfnetwork.org/sites/default/files/growth_and_poverty_reduction.pdf
35. Turley L, Uzsoki D (2018). Financing rural infrastructure: Priorities and pathways for ending hunger. *G20 Insights* [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.iisd.org/system/files/publications/financing-rural-infrastructure.pdf?q=sites/default/files/publications/financing-rural-infrastructure.pdf>
36. Bajar S, 2015. The Impact of Infrastructure Provisioning on Inequality. National Institute of Advanced Studies, Indian Institute of Science Campus, Bangalore, India [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/development/desa/dspd/wp-content/uploads/sites/22/2018/07/1-2.pdf>
37. Fan S, Hazell P, Thorat S. Government spending, agricultural growth and poverty in rural India. *American Journal of Agricultural Economics*. 2000; 82(4): 1038-1051. DOI: <https://doi.org/10.1111/0002-9092.00101>
38. USAID [Internet]. Fan S, Zhang L, Zhan X. Growth, inequality and poverty in China: The role of public investments. Washington, D.C.: Research Report 123, International Food Policy Research Institute [Fecha de acceso: 16 de junio 2024]. Disponible en: https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnacq970.pdf

Brote de rabia humana por virus de vampiro (*Desmodus rotundus*) asociado a mordedura de gato en el departamento de Amazonas, Perú, 2024

Outbreak of human rabies due to vampire virus (*Desmodus rotundus*) associated with cat bites in the department of Amazonas, Peru, 2024

Ricardo López Ingunza^{1,a}, Albina Díaz Olivera^{1,b}, Víctor Osorio Pretel^{2,c}, Manuel López Fuentes^{3,d}, Carina Mantari Torpoco^{1,e}

¹ Laboratorio de Metaxénicas y Zoonosis Virales, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

² Red de Salud Condorcanqui, Micro Red Nieva. Amazonas, Perú.

³ Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

^a Doctor en salud pública. ORCID: 0000-0001-7651-9405

^b Bióloga. ORCID: 0000-0006-1311-2111

^c Médico veterinario. ORCID: 0000-0003-1227-1302

^d Médico patólogo. ORCID: 0009-0002-6434-7284

^e Médico veterinario. ORCID: 0000-0002-1197-8931

An Fac med. 2024;85(2):225-227. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27605>.

Correspondencia:

Ricardo López Ingunza
rlopez@ins.gob.pe

Recibido: 11 de marzo 2024

Aprobado: 19 de abril 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

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

Fuente de financiamiento:
Autofinanciado.

Citar como: López R, Díaz A, Osorio V, López M, Mantari C. Brote de rabia humana por virus de vampiro (*Desmodus rotundus*) asociado a mordedura de gato en el departamento de Amazonas, Perú, 2024. An Fac med. 2024; 85(2):225-227. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27605>.

Sr. Editor,

La rabia es una zoonosis viral cuyo agente causal es el virus de la rabia (VR), especie *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae*, tiene una distribución mundial y afecta a un amplio rango de especies mamíferos⁽¹⁾. En el Perú, la enfermedad se clasifica en dos formas epidemiológicas: urbana y silvestre. La primera tiene como reservorio al perro y la segunda al murciélago⁽²⁾. Entre los años 1975 y 2013 se notificó el fallecimiento de 160 personas a causa de rabia silvestre en el departamento de Amazonas. En razón a esta situación el año 2011 se implementó la vacunación pre-exposición contra la rabia que contribuyó a reducir la elevada mortalidad en las comunidades nativas locales⁽³⁾. Sin embargo, se ha reportado un aumento de casos de rabia silvestre animal en el departamento de Amazonas entre 2020 y 2023 (11, 24, 29 y 51 brotes, respectivamente)⁽⁴⁾.

En febrero del 2024, el Laboratorio de Metaxénicas y Zoonosis Virales del Instituto Nacional de Salud (INS) recibió muestras de dos niñas de 8 y 9 años que fueron mordidas por una gata en la comunidad nativa Nueva Esperanza, provincia de Condorcanqui del departamento de Amazonas. Las mordeduras ocurrieron el 3 o 4 de enero, una en la mano derecha y la otra en la rodilla, pero no recibieron vacunación antirrábica. A fines de enero, la niña con mordedura en la mano presentó dolor en la zona afectada y, partir del 5 de febrero inició un cuadro clínico con fiebre, tos, dolor y flogosis en la mano derecha. Su madre la trató con paracetamol y sangre de grado. Después de 5 a 8 días, presentó vómitos, adormecimiento, alucinaciones, sialorrea y fotofobia. El 14 de febrero fue llevada al Hospital Santiago Apóstol de Utcubamba donde se le diagnosticó trastorno del sensorio y dos días después fue trasladada al Hospital Dos de Mayo (HNDM) de Lima. Debido a problemas respiratorios fue intubada y hospitalizada en la UCI pediátrica⁽⁵⁾.

La niña con mordedura en la rodilla inició sintomatología el 15 de febrero con diagnóstico presuntivo de tifoidea. Sin embargo, su condición empeoró con dificultad para beber agua, aerofobia y reflejo de Babinsky positivo, por lo que permaneció en el Hospital de Condorcanqui antes de ser llevada a un curandero. El fallecimiento de ambas niñas ocurrió el 24 de febrero. Solo a la niña internada en el HNDM se le pudo extraer muestras de tejido nervioso para realizar el diagnóstico confirmatorio de rabia. A la niña, hospitalizada en Condorcanqui, se le tomaron muestras post mortem de saliva, biopsia de piel y líquido cefalorraquídeo (LCR).

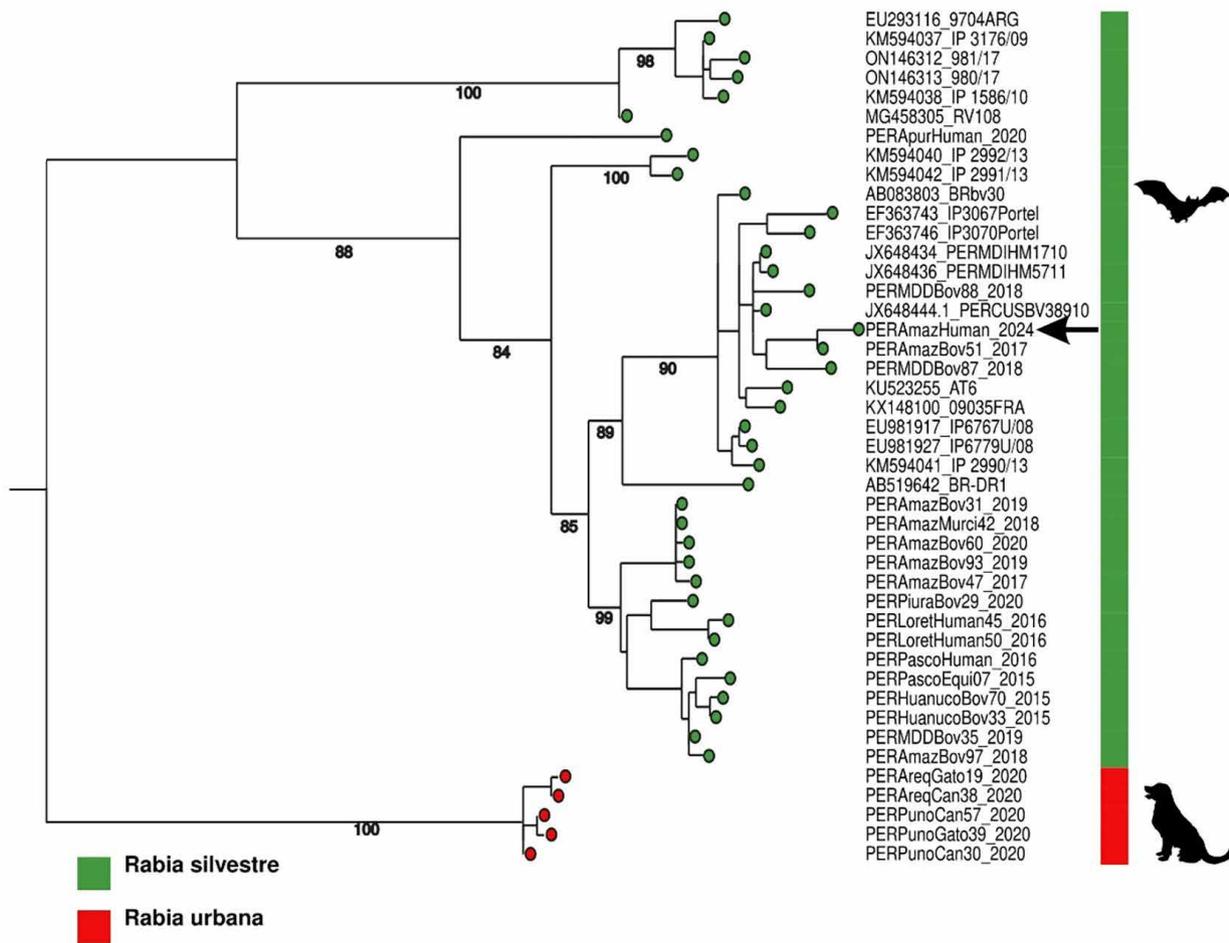


Figura 1. Árbol filogenético de la región codificante de la nucleoproteína del VR (1353pb). La flecha indica el caso humano (PERAmazHuman_2024)

En el laboratorio se realizaron las pruebas de inmunofluorescencia directa, RT-PCR y la prueba biológica de las muestras de tejido nervioso, confirmando la presencia del VR. En la otra niña, la prueba RIFIT en muestra de LCR mostró un resultado de 2 UI/mL, evidenciando la infección por virus rábico. Posteriormente, se realizó el secuenciamiento genético mediante el método de Sanger utilizando primers específicos para la región codificante del gen N del VR (550F-304, LYS001-921B). La reconstrucción filogenética fue generada mediante el algoritmo de máxima verosimilitud utilizando el programa IQ-TREE v1.6.12, con un valor de Bootstrap de 1000 réplicas, y secuencias depositadas en la base de datos GenBank y del INS. El análisis filogenético evidenció el agrupamiento del caso humano (Humano_Amazo-

nas2024) con los aislados del VR asociado a murciélagos hematófagos *Desmodus rotundus* (Figura 1). Estos resultados son concordantes con la caracterización antigénica que identificó la variante 3 (AgV3), mediante el uso de anticuerpos monoclonales.

Si bien no fue posible demostrar la presencia del virus rábico en el gato por carencia de muestras, similares casos de transmisión por gatos se han registrado en otros países de Sudamérica. En Brasil, se documentaron cinco casos de rabia humana atribuidos a ataques de gatos y 36 casos de rabia en gatos vinculados a la variante 3 (AgV3)⁽⁶⁾. Asimismo, en Colombia, se registraron 35 casos de rabia humana silvestre desde el año 2000, de los cuales 8 fueron transmitidos por gatos, 22 por murciélagos y 5 por perros⁽⁷⁾.

Este brote pone en evidencia el escaso conocimiento de la triada preventiva para rabia, la necesidad del fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica de epizootias y la baja cobertura de vacunación antirrábica humana pre-exposición en comunidades nativas endémicas de rabia silvestre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wunner, W y Conzelmann, K. Rabies Virus. En A. Jackson (Ed). Rabies. Scientific Basis of the Disease and Its Management [Internet]. Elsevier; 2013 [citado el 8 de marzo de 2024]. pp. 17-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396547-9.00002-X>
2. López R, Diaz A, Mantari C. Situación de la Rabia en el Perú, INS, 2015-2017. Bol Inst Nac Salud [Internet]. 2018 [citado el 8 de marzo de 2024];24(3-4):45-51. Disponible en: <https://boletin.ins.gob.pe/situacion-de-la-rabia-en-el-peru-ins-2015-2017>

3. Pachas P, Lopez R, Diaz A, Donaires F, Osorio V, Pershing Bustamante T, *et al.* Efectividad de la vacunación antirrábica pre-exposición en comunidades nativas para reducir el riesgo de transmisión de rabia silvestre, Amazonas, Perú [Internet]. Paraguay: 9th TEPHINET Americas; 2016 [citado el 8 de marzo del 2024]. Disponible: <https://www.tephinet.org/learning/fead/efectividad-de-la-vacunacion-antirrabica-pre-exposicion-en-comunidades-nativas-para>
4. Compendios - Servicio Nacional de Sanidad Agraria del Perú - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. Lima; 2024 [citado el 8 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/senasa/colecciones/4615-vigilancia-zoosanitaria>
5. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud [Internet]. Caso Probable de rabia humana en el distrito de Nieva, provincia de Condorcanqui, departamento de Amazonas (N° 010, SE 08-2024). Equipo Técnico de la Dirección de Respuesta a Brotes y Otros EVISAP [citado el 10 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2024/SE08/rabia.pdf>
6. de Lima JS, Mori E, Kmetiuk LB, Biondo LM, Brandão PE, Biondo AW, Maiorka PC. Cat rabies in Brazil: a growing One Health concern. *Front Public Health.* 2023;11:1210203. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1210203
7. Cifuentes J, Pérez R, Verjan N. Bat Reservoirs for Rabies Virus and Epidemiology of Rabies in Colombia: a Review. *CES Rev. Med Vet. Zootec.* 2017; 12(2):134-145. DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmvz.12.2.5>

Instrucciones para los Autores

(Actualización 2024)

Anales de la Facultad de Medicina es la publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), destinada a la difusión de conocimientos relacionados a educación, investigación, práctica médica y ciencias de la salud.

Anales de la Facultad de Medicina, es la revista universitaria del campo de la salud más antigua del país, su primer número apareció en enero de 1918. Se edita en un volumen por año conformado por cuatro números con periodicidad trimestral, es arbitrada por pares y se encuentra indizada en las siguientes bases de datos: Scopus, SciELO, DOAJ, REDALYC, DIALNET, REDIB LIPECS, LILACS, LATINDEX, IMBIOMED, y HINARI. Es distribuida tanto en versión impresa como en formato electrónico, con acceso gratuito a texto completo a través del sistema *Open Journal Systems*: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales>

Anales de la Facultad de Medicina no exige ningún pago por derecho de evaluación o publicación para los autores de artículos.

POLÍTICA EDITORIAL

Presentación de artículos

Los artículos presentados a Anales de la Facultad de Medicina deberán de ser inéditos; es decir, ni el artículo ni parte de él pueden haber sido publicados o estar en vía de publicación en otra revista. Además, el artículo no debe haber sido enviado simultáneamente a otras revistas científicas.

Los artículos pueden estar escritos en idioma español o inglés, según procedencia y preferencia de los autores. Se sugiere a los autores redactar artículos en su lengua materna; también, el Comité Editorial puede sugerir a los autores traducir

el artículo al idioma español o inglés para una mayor difusión, recomendando para ello a un traductor especialista en redacción científica en dicho idioma.

La política editorial de Anales de la Facultad de Medicina contempla preferentemente la publicación de artículos científicos relacionados a problemas relevantes y emergentes en el campo del ejercicio de la medicina y la salud pública. La revista privilegia las investigaciones interdisciplinarias que expanden la investigación en salud tanto a nivel del medio ambiente como el mundo social y cultural, con especial énfasis en la identificación de nuevos problemas de investigación, el desarrollo del pensamiento crítico, la innovación en tecnologías en salud y el estudio de los determinantes sociales y culturales del proceso salud-enfermedad-atención y cuidado.

Envío de artículos

El envío de artículos se realizará a través del sistema *Open Journal System* (OJS):

1) Deberá inscribirse como autor en el registro: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/user/register>

Puede consultar la guía de registro: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/guiaregistro>

Inmediatamente después de la inscripción le llegará un mensaje a su correo electrónico con el nombre de usuario y contraseña para que pueda acceder al sistema y subir su manuscrito.

2) Subir su artículo a través del sistema OJS.

Puede consultar la guía para el envío de manuscritos: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/guiaenvios>

Videos:

- Tutorial de registro de usuario en la revista Anales de la Facultad de Medicina: <https://www.youtube.com/watch?v=SNImAhijxSo>
- Tutorial de envío de artículos a la revista Anales de la Facultad de Medicina: <https://www.youtube.com/watch?v=T2aJFq5O5fk>

Documentos para adjuntar

Se enviarán los siguientes archivos de manera obligatoria:

1. El artículo elaborado y redactado según los requerimientos para la presentación de artículos que se detallan más adelante en estas instrucciones.

2. Declaración jurada de autoría y autorización para publicación, con la respectiva firma de todos los autores; asimismo, se deben brindar información de los autores como: filiación institucional, profesión y mayor grado académico, ORCID, correo electrónico, teléfono y la contribución específica en la elaboración del artículo según taxonomía CrediT. Dicha declaración jurada, se encuentra disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/13852/12394>

3. Lista de verificación, que debe ser llenada en su totalidad. Si un artículo no aplica a algunos de los ítems, la casilla se deja sin marcar. Dicha lista de verificación se encuentra disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/14002/12395>

Las políticas de Anales de la Facultad de Medicina (AFM), incluidas las relacionadas a conflictos de interés, aspectos éticos, y falsedad de datos y documentos, se aplican a todos los artículos presentados. Para el inicio del proceso editorial es obligatoria la presentación de la documentación solicitada en los numerales

1, 2 y 3; de no cumplirse, se devolverá el artículo al autor.

Si es que el artículo fue presentado previamente a otra revista científica, los autores deberán proporcionar una copia de los comentarios de la revisión por pares y una respuesta detallada por cada observación.

Al inicio del proceso editorial, los artículos recibidos son evaluados por el Comité Editorial de la revista. Algunos artículos serán no aceptados de manera inmediata si no se ajustan a la línea editorial o no cumplen los requerimientos estipulados en las instrucciones para autores; todos los demás artículos se someten a revisión por pares.

Aspectos éticos

Antes de la presentación de artículos a Anales de la Facultad de Medicina se recomienda a los autores tener en consideración lo estipulado por el Comité Internacional de Ética en las Publicaciones Científicas, cuyas recomendaciones se encuentran en el Código de Conducta y Directrices de Mejores Prácticas para Editores de Revistas, a las cuales nos adherimos. Dicha información se encuentra disponible en: <http://publicationethics.org>

Anales de la Facultad de Medicina tiene una política de detección de faltas éticas de publicación como: plagio, autoría ficticia, cambios de autoría, publicación redundante, manipulación de datos, y conflicto de interés no revelado. En caso se detecte alguna falta ética de publicación, Anales de la Facultad de Medicina rechazará o retractará el artículo y tomará las medidas recomendadas por el Comité Internacional de Ética en las Publicaciones Científicas que contempla la información de la falta al autor, a los demás autores, a la institución donde pertenece, a sus superiores, a la entidad fuente del financiamiento, al comité de ética de su institución, a otras revistas científicas y otras autoridades. AFM utiliza un software de detección de similitud respecto a otras publicaciones científicas; a fin de determinar la magnitud de esta similitud. Se recomienda a los autores que, antes del envío de sus artículos, sea procesado el manuscrito un software de detección de similitud. No se acepta-

rán artículos que sobrepasen el 20% de similitud respecto a otras publicaciones; de ser así, el manuscrito será rechazado automáticamente.

Investigaciones experimentales en humanos y animales

Los artículos que describen experimentos realizados en seres humanos, deben indicar si los procedimientos seguidos estuvieron de acuerdo a las normas éticas del Comité de Ética institucional o regional, y a la Declaración de Helsinki actualizada al 2013 (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4). En el Perú, las normas a seguir para la experimentación en seres humanos, se encuentran establecidas en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú (Decreto Supremo N° 021-2017-SA). El Instituto Nacional de Salud es la autoridad encargada a nivel nacional de velar por el cumplimiento de dicho Reglamento y de las normas conexas que rigen la autorización y ejecución de los ensayos clínicos. Los autores de ensayos clínicos en seres humanos requieren la aprobación del Instituto Nacional de Salud antes de iniciar el experimento. A petición de Anales de la Facultad de Medicina, el autor principal debe entregar las copias de documentación que acrediten la autorización.

No se deben mencionar los nombres de los pacientes, sus iniciales, o número de historia clínica, ni en general datos que permitan identificar a los sujetos de estudio. Se deben enmascarar las características reconocibles de las fotografías de personas identificables. Los estudios sobre pacientes, registros de pacientes o voluntarios, requieren de la aprobación del Comité de Ética institucional, así como el consentimiento informado.

Para la experimentación en animales, los autores tendrán en consideración las normas internacionales de uso de animales de experimentación, en particular las recomendadas por la Office of Animal Care and Use of National Institutes of Health (<https://oacu.oir.nih.gov/>), así como las pautas de la institución o ley nacional reguladora del cuidado y utiliza-

ción de animales de laboratorio. Los animales utilizados deben ser nombrados en el título, resumen, palabras clave y material y métodos. Dicha experimentación debe ser minuciosamente detallada en la sección de materiales y métodos. Las investigaciones experimentales en animales realizadas en nuestro país, deberán contar con la aprobación del Comité de Ética y Bienestar Animal (CEBA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos: <https://tinyurl.com/mryw24we> o comité con funciones equivalentes de institución en que se realizó el estudio.

Guías para desarrollo y presentación de investigaciones

Para la presentación de artículos se recomienda a los autores seguir las pautas establecidas internacionalmente para el diseño, realización y presentación de diferentes tipos de estudios: <https://www.equator-network.org/>

- Ensayos controlados aleatorizados: CONSORT
- Revisiones sistemáticas y meta-análisis: PRISMA
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales: MOOSE
- Pruebas diagnósticas: STARD
- Estudios observacionales: STROBE
- Estudios cualitativos: SRQR
- Evaluaciones económicas: CHEERS
- Reporte de casos: CARE

Requisitos de autoría

El reconocimiento de la autoría debe basarse en: 1) Contribuciones significativas a la concepción o diseño del manuscrito, o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; 2) Redacción o revisión crítica importante del contenido del manuscrito; 3) La aprobación final de la versión que se publicará, y 4) La asunción de la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito, para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo serán adecuadamente investigados y resueltos. La búsqueda de financiación, la recolección de datos, o la supervisión general del grupo de investigación no justifican por sí solos la autoría. Todas las personas consignadas como autores deben cumplir los criterios

de autoría, y todas las que los cumplen deben aparecer en la lista de autores. Los colaboradores que no cumplen los criterios de autoría deberían aparecer en la sección de Agradecimientos. Es imprescindible que cada autor del artículo disponga de código ORCID (*Open Researcher and Contributor ID*) con la finalidad de distinguir su actividad académica y de investigación: <https://orcid.org/>

La lista de autores incluidos en la declaración jurada de autoría serán los únicos considerados dentro del proceso editorial de la revista. No se aceptarán cambios posteriores en el número ni en el orden de los autores.

Utilización de inteligencia artificial

La posición de la revista Anales de la Facultad de Medicina sobre el uso de la inteligencia artificial generativa en la redacción de artículos científicos así como la atribución de autoría, sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Ética en las Publicaciones Científicas (COPE: <https://publicationethics.org/>) y la Asociación Mundial de Editores Médicos (WAME: <https://www.wame.org/>); así, las herramientas de inteligencia artificial no pueden incluirse como autores de un artículo ya que no cumplen los requisitos de autoría al no asumir la responsabilidad de sus contenidos, y no pueden afirmar la presencia o ausencia de conflictos de interés. Los autores deben declarar -según sea el caso- que no se utilizó inteligencia artificial en la redacción del manuscrito, ni en la creación de tablas o figuras; si es que se utilizó, deben declarar las partes específicas del manuscrito donde fue utilizado, así como las tablas o figuras que se generaron. De igual manera, se debe mencionar a la herramienta de inteligencia artificial y la manera cómo fue utilizada.

Los autores son totalmente responsables del contenido de su manuscrito, incluso de aquellas partes producidas por una herramienta de inteligencia artificial, y por lo tanto son responsables de cualquier incumplimiento de la ética de publicación.

Agradecimientos

En esta sección se da las gracias a los colaboradores del estudio; es decir, a

las personas que realizaron importantes contribuciones al artículo, incluyendo a los participantes de ensayos clínicos. Debe mencionarse en forma específica a quién y por qué tipo de colaboración en la investigación se realiza el agradecimiento. Los colaboradores mencionados en esta sección deben consignar por escrito su autorización para la publicación de sus nombres.

Ejemplos a incluir en los Agradecimientos: personas que colaboran sólo dando ayuda técnica o metodológica, colaboraciones en la redacción del manuscrito, colaboraciones en la recolección de datos, colaboraciones en el procesamiento de análisis de laboratorio.

Declaración de conflictos de interés

Los autores deben declarar cualquier relación personal o comercial que pueda suponer parcialización y por tanto un conflicto de interés en conexión con el artículo remitido. Los conflictos de interés pueden ser directos o indirectos, incluyendo interés financiero de los autores por parte de la empresa que auspicia el estudio; así como empleos, becas, pagos de viáticos, viajes, consultorías, etc. Los conflictos de interés no financieros incluyen: políticos, personales, religiosidad, ideológicos, académicos e intelectuales.

Si el autor tiene acciones en la empresa o es empleado de la misma ya sea a tiempo completo o parcial, debe indicarse en la declaración de conflictos de interés. El no hacerlo puede dar lugar a sanciones. Anunciar las fuentes de apoyo financiero del estudio no implica un conflicto de interés.

Declaración de cesión de derechos de autor

Los autores que presenten artículos a Anales de la Facultad de Medicina al momento de enviar la declaración jurada de autoría y autorización para publicación del artículo, ceden sus derechos a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima-Perú, para que esta divulgue el artículo en las condiciones, procedimientos y medios que disponga. Los autores no recibirán regalías ni compensación monetaria de

parte de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por la publicación de artículos en Anales de la Facultad de Medicina. Como corresponde, la propiedad intelectual de los artículos publicados en Anales de la Facultad de Medicina es exclusiva de los autores.

Lista de verificación de artículos enviados

En ella se comprueba que el artículo cumple con los requisitos solicitados para publicación. Si es que no se presenta la lista de verificación, no se podrá continuar con el proceso editorial.

Revisión por pares

La revisión por pares o arbitraje es un método usado para garantizar la calidad, originalidad, factibilidad y rigor científico de un artículo de investigación. La revisión por pares es un proceso obligatorio para todos los tipos de artículos que se presentan salvo editoriales que son evaluados por el propio Comité Editorial.

Los artículos enviados a Anales de la Facultad de Medicina son evaluados por revisores con experiencia y conocimiento sobre el tema al que se refiere el artículo a evaluar, con la intención que su concepto logre buen juicio y alta calidad para la publicación. Los requisitos para ser revisor de Anales de la Facultad de Medicina son: conocimiento del tema, imparcialidad, perfil y trayectoria académica e investigativa, responsabilidad, y ética. Los revisores seleccionados no reciben remuneración; sin embargo, se les entrega la correspondiente constancia de evaluador para fines académicos, y son mencionados en el volumen impreso donde contribuyeron. Cuando el artículo lo requiera, también se disponen de revisores expertos en el área de estadística y epidemiología.

Los artículos recibidos serán evaluados inicialmente por el Comité Editorial según los requisitos exigidos y una revisión previa de los editores. Posteriormente, serán sometidos a un arbitraje por pares, para lo cual se convoca como mínimo a dos revisores por artículo, quienes de manera anónima y en un plazo de

15 días calificarán los manuscritos a solicitud del Comité Editorial mediante un informe basado en la ficha de evaluación proporcionada por la revista. El tipo de revisión es par doble ciego. Los árbitros o revisores emiten su calificación y remiten sugerencias y recomendaciones de cómo mejorar el artículo. A consideración del Comité Editorial y de los revisores de metodología, se solicitará a los autores la base de datos utilizada en los métodos y resultados descritos y presentados en el artículo.

La evaluación de los árbitros considera el artículo:

- Publicable sin modificaciones
- Publicable con observaciones menores
- Publicable con observaciones mayores
- No publicable

Una vez recibida la calificación, sugerencias y recomendaciones de los árbitros, el Comité Editorial decidirá si no acepta la publicación del artículo o envía las observaciones que considere pertinentes para ser absueltas por los autores. Estas observaciones se envían al autor a quien se le da un plazo de 20 días para enviar el artículo modificado. No se aceptará de forma definitiva ningún trabajo hasta que la totalidad de las observaciones hayan sido aclaradas y/o modificadas. Cuando los autores envíen de nuevo su manuscrito con las correcciones solicitadas deben remitirlo en formato word con control de cambios y adjuntarán una carta en donde expondrán las modificaciones efectuadas y, en su caso, los puntos de vista divergentes. Dependiendo del caso, Anales de la Facultad de Medicina podrá volver a enviar el artículo corregido a un revisor antes de considerar su publicación. Si las correcciones no fueron remitidas hasta un plazo de dos meses, el artículo será dado de baja y pasará al archivo digital, notificándole al autor esta decisión. Anales de la Facultad de Medicina se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el artículo en aras de una mejor su comprensión, sin que de ello se deriven cambios en su contenido. El autor corresponsal dará su conformidad a la versión final diagramada (PDF), antes de su publicación. Los revisores

pueden sugerir que un artículo original sea publicado como comunicación corta o carta al editor.

El tiempo promedio del proceso editorial desde la recepción del artículo hasta la decisión del Comité Editorial varía entre dos y cuatro meses. El autor puede solicitar información sobre los avances de la revisión del artículo, así como la etapa del proceso editorial en la cual se encuentra su artículo.

A consideración de los autores, el artículo puede estar publicado previamente y antes de la correspondiente revisión por pares, en un repositorio pre-print, y debe ser informado al momento de presentar el artículo para su publicación en Anales de la Facultad de Medicina, con el correspondiente DOI de enlace.

Los artículos que se encuentren aptos para publicación, luego del correspondiente proceso editorial de revisión por pares, serán publicados con anterioridad a las fechas límites trimestrales de publicación habitual de Anales de la Facultad de Medicina como Publicación Anticipada.

Prueba de versión final de artículo

Es una etapa del proceso editorial posterior a la diagramación y edición del artículo a publicarse. Se enviará una prueba del artículo al autor en formato PDF. La prueba se revisará cuidadosamente y se marcarán los posibles errores, devolviendo las pruebas corregidas en un plazo de 48 horas. No se aceptarán cambios al contenido del artículo. El Comité Editorial se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor. Si los autores no realizan observaciones a la versión final del artículo diagramado, el Comité Editorial dará por aceptada la versión final. Anales de la Facultad de Medicina adjudicará el respectivo DOI (Identificador de Objetos Digitales) a cada artículo diagramado.

Descargo de responsabilidad

Las afirmaciones, juicios, y opiniones expresadas en los artículos publicados en Anales de la Facultad de Medicina corresponden a los autores y no necesariamente al Comité Editorial de la Anales de la Facultad de Medicina. Tanto el Comité

Editorial de Anales de la Facultad de Medicina como la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos no asumen ninguna responsabilidad sobre el material expuesto, tampoco garantizan ni apoyan ningún producto que se anuncie en la revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.

De acuerdo a la política editorial, Anales de la Facultad de Medicina no recibe ni propicia publicidad de productos o servicios de ningún tipo en sus páginas.

Permisos para la difusión de los contenidos

Al amparo de las normas vigentes, todos los derechos quedan reservados por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. La difusión de los contenidos de Anales de la Facultad de Medicina, mediante cualquier medio, es autorizada siempre y cuando se cite la fuente de origen. La distribución de la revista es gratuita a los investigadores, académicos, médicos, universidades, e instituciones científicas y académicas. Anales de la Facultad de Medicina está sujeta a canje con otras publicaciones similares y se encuentra disponible a texto completo en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales> Anales de la Facultad de Medicina utiliza el sistema LOCKSS para la recolección, preservación y almacenamiento de los artículos publicados.

REQUERIMIENTOS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Los requerimientos para la presentación de artículos a Anales de la Facultad de Medicina se ajustan a las recomendaciones para la preparación, presentación y publicación de trabajos académicos en revistas biomédicas, del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas. Estos requerimientos se encuentran disponibles en la siguiente dirección electrónica: <https://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2021.pdf>

1. En la primera página se consignará:

- Título del artículo, conciso e informativo, con un aproximado de 15 pala-

bras, no se deben usar abreviaturas, las conclusiones del estudio no deben figurar en el título. Se debe incluir el título en inglés. La versión en inglés debe incluir el título en español. Se debe indicar el título abreviado

- Nombres y apellidos del autor o autores, de forma y presentación de preferencia
 - Grado académico y filiación institucional de los autores. Una filiación institucional y una filiación académica así como máximo grado académico.
 - Código ORCID de cada uno de los autores: <https://orcid.org/>
 - Correos electrónicos de cada uno de los autores
 - Nombre y correo electrónico de autor corresponsal
- Además, los autores declararán explícitamente lo siguiente:
- Contribuciones de autoría según taxonomía Credit: <https://credit.niso.org/> Para los roles asumidos, se debe indicar la abreviatura de los nombres de cada autor.
 - Responsabilidades éticas
 - Confidencialidad de los datos
 - Derecho a la privacidad y consentimiento informado
 - Declaración respecto al uso de inteligencia artificial
 - Financiamiento
 - Conflicto de intereses
 - Aportación original e importancia del artículo

Si la investigación fue presentada en forma parcial o total a un evento científico (libro de resúmenes, póster o presentación oral), forma parte de una tesis, informe técnico o se encuentra en un repositorio digital, los autores deben indicar la referencia primaria en la primera página del artículo y el enlace correspondiente de ubicación.

2. Formato del texto

Los artículos deben presentarse en idioma español o inglés, en formato word, con un tamaño de letra no menor de 12 en tamaño de hoja A4, a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm, con el

siguiente orden: título general y título resumido, resumen y abstract con palabras clave, texto principal, agradecimientos, referencias, tablas y figuras con leyendas. La investigación presentada, tanto en su realización, como los datos analizados, deben tener una antigüedad no mayor de 5 años; excepcionalmente, a consideración del Comité Editorial, la antigüedad de un estudio, de acuerdo a su aporte y trascendencia, podría ser mayor a la señalada. Se recomienda a los autores, para una mejor presentación del artículo, considerar el curso virtual de redacción y publicación científica del Instituto Nacional de Salud: <https://aulavirtual.ins.gob.pe/>

3. Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas estarán referidas exclusivamente al texto del artículo, serán ordenadas correlativamente según su aparición en el texto y redactadas siguiendo el estilo de redacción Vancouver. Deben tener el DOI correspondiente. Por la importancia en el artículo científico, las referencias bibliográficas deben ser actualizadas (con antigüedad no mayor a cinco años), emblemáticas, o que hayan marcado un hito en el conocimiento actual.

Artículos de revista:

Apellidos del autor y coautores seguido de las iniciales de los nombres, éstas sin separación entre sí. Puede citarse hasta seis autores, separados por comas; si son más de seis, no se les anota y se agregará 'y col', en español, 'et al', en inglés. Luego de los autores, se colocará un punto seguido y a continuación se citará el título del artículo en el idioma de origen, terminando en punto seguido. A continuación, el nombre de la Revista (en abreviatura reconocida internacionalmente) y el año de publicación, un punto y coma; el número de volumen (Nº de suplemento entre comillas), seguido de dos puntos finalizando con las páginas entre las que aparece el artículo y un punto final. Agregar el DOI.

Ejemplo: Goswami N, Kavcic V, Marusic U, Simunic B, Rössler A, Hinghofer-Szalkay H, Pisot R. Effect of computerized cognitive training with virtual spatial navigation task during bed rest immobilization and recovery on vascular function: a pilot study. Clin

Interv Aging. 2015;2015(10):453- 9. DOI: 10.2147/CIA.S76028

Libros, folletos o similares: Autor y/o coautores en igual forma que para los artículos. Título del trabajo, punto seguido y luego la preposición "En", seguida de dos puntos, apellidos e iniciales de los editores del libro seguida de la palabra "editor(es)" entre paréntesis, punto y el título del libro, en el idioma de origen; punto seguido y el número de edición, punto; lugar de la edición y dos puntos, nombre de la editorial, punto; año de la edición, dos puntos y (sin separación) páginas en las que aparece el trabajo, punto; DOI.

Ejemplo: Moncada S, Higgs EA. Nitric oxide and the vascular endothelium. En: Moncada S, Higgs A (Eds): The Vascular Endothelium I. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin: Springer Berlin Heidelberg. 2006:213-54. DOI: 10.1007/3-540-32967-6

Tesis: Autor, en igual forma que para los artículos. Título del trabajo, entre paréntesis especificar el grado optado, punto seguido. Ciudad y país donde se sustentó, separados por una coma, dos puntos y la universidad de procedencia, una coma, el año y punto seguido. El número de páginas, seguido de la abreviatura pp.

Ejemplo: Gota DF. Morbilidad y mortalidad. Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados del Hospital Cayetano Heredia (Tesis de Bachiller). Lima-Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1990:59 pp.

Documentos técnicos en internet

Organización Panamericana de la Salud. Perspectivas demográficas del envejecimiento poblacional en la Región de las Américas, 2023 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud y Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2023 [Fecha de acceso: 12 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57333>

Congreso de la República del Perú. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30453, Ley del Sis-

tema Nacional de Residentado Médico (SINAREME) [Internet]. Diario Oficial El Peruano; 2017 [Fecha de acceso: 18 de setiembre 2023]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/1492036-2>

Páginas web

Infosalus. SERMEF alerta de que la sanidad española “no está preparada” para la “epidemia” de discapacidad por el envejecimiento. Asistencia [Internet]. 2018 May 17 [Fecha de acceso: 18 de setiembre 2023]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-sermef-alerta-sanidad-espanola-no-preparada-epidemia-discapacidad-envejecimiento-20180517150512.html>

4. Secciones de la revista

Los artículos enviados a Anales de la Facultad de Medicina deben pertenecer a una de las siguientes secciones: La extensión máxima de palabras según tipo de artículo es la indicada en la tabla 1.

4.1 Editorial: Se presentan a solicitud del Director de la revista, 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.

4.2 Artículo Original: Trabajo de investigación inédito sobre una materia relacionada con el campo científico, técnico, humanístico o ético de la medicina. El Comité Editorial considerará, previamente a la revisión por pares, el aporte y/o trascendencia del artículo respecto a la evidencia actual sobre el tema de investigación.

Serán redactados según el siguiente esquema: Título y su traducción al inglés, resumen y palabras clave, abstract y keywords, Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias bibliográficas. Las citas a las referencias bibliográficas deben redactarse en forma ascendente de aparición en el texto, con un máximo de 4 por cada concepto a referenciar, entre paréntesis y en superíndice.

Resumen y palabras clave

Si está redactado en español deberá tener la respectiva traducción al inglés o viceversa, teniendo una extensión máxi-

ma de 250 palabras, cada uno. En él se escribirá una Introducción breve (antecedentes del porqué del estudio), los Objetivos del estudio (lo que se busca determinar con el estudio), los Métodos (diseño del estudio), Resultados (solo los principales) y las Conclusiones más importantes. A continuación del resumen, agréguese 3 a 10 palabras clave o frases que se encuentren en los descriptores en ciencias de la salud de BIREME: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> En el Abstract, las partes correspondientes son: Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusions, Keywords, revisadas con el descriptor MeSH: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>. Los nombres de las instituciones no se deben traducir a menos que exista una traducción oficialmente aceptada.

Introducción

Incluye la exposición de motivos y objetivos del trabajo y breve referencia de la literatura pertinente, sin hacer una revisión extensa del tema. Debe tener la justificación de la realización del estudio, respecto a la evidencia actual sobre el tema. No deberá incluir datos ni conclusiones del trabajo realizado. Los objetivos serán planteados en el último párrafo.

Métodos

Describe brevemente las características de los sujetos o del material empleado en el trabajo: el diseño (tipo de estudio), las definiciones operacionales de las variables de estudio, la descripción

de las fuentes de datos o instrumentos de recolección de datos, las técnicas usadas para su realización, y describe las pruebas estadísticas o metodologías de análisis, cuantitativa o cualitativas utilizadas. Solo se deben detallar las técnicas nuevas o modificaciones. Para las técnicas conocidas, señale sólo la referencia bibliográfica. Se recomienda como esquema para esta sección los siguientes subtítulos: Diseño de estudio, Población y muestra, Fuente de información o de datos, Criterios de inclusión, Variables, Análisis de datos, Aspectos éticos. Los estudios, aunque sean observacionales, deben contar con la correspondiente aprobación de un Comité de Ética Institucional. Los autores deberán remitir los instrumentos utilizados para el estudio u otros elementos técnicos que permitan reproducir los resultados del estudio, los cuales serán solicitados en el proceso de revisión de pares.

Resultados

Se deben presentar en forma escueta, pero lo más ordenado o coherente que sea posible. El uso de tablas y figuras es para complementar la información; limite el número al mínimo necesario, con la finalidad de no repetir la información expuesta en el texto. Las tablas y figuras, en formato simple sin color, ordenadas con números arábigos, traerán su correspondiente leyenda, deben estar en formato editable word o excel (no en imagen). Las unidades de medidas serán de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades (para los decimales se utilizan comas, no puntos) y los nombres científicos de animales según el Código Internacional de Nomen-

Tabla 1. Extensión máxima de palabras, tablas, figuras y referencias según sección.

Sección	Resumen	Contenido	Figuras y tablas	Referencias bibliográficas
Editorial	--	1500	--	10
Artículo Original	250	3500	5	30
Original Breve	150	2000	4	20
Reporte de Casos	125	1500	4	15
Artículo de Revisión	250	4000	5	70
Artículo Especial	150	4000	5	70
Guías de Práctica Clínica	250	4000	8	70
Historia y Humanidades en Salud	100	3000	4	30
Cartas al Editor	--	500/1000	1	10

clatura Zoológica. Las pruebas estadísticas utilizadas deben ser mencionadas en la leyenda de las tablas o figuras. Las fotografías deben ser de la mejor resolución posible. Cuando se reproduzca material ya publicado, es imprescindible adjuntar copia de la carta de autorización del autor original y de la editorial respectiva.

Discusión

En el primer párrafo se deben exponer los principales hallazgos del estudio. Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes de su estudio y las conclusiones que se derivan de ellos, relevando el aporte al conocimiento de las observaciones realizadas. No repita los datos o información ya presentados en las secciones de introducción y resultados. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no están respaldadas científicamente. Compare sus resultados con los de otros investigadores, con los respectivos sustentos bibliográficos. Si el estudio se realizó en el Perú, considere en la discusión la evidencia generada por otros estudios realizados en el país. Puede incluir nuevas hipótesis y recomendaciones, cuando haya justificación para ello. En el penúltimo párrafo se deben mencionar las limitaciones del estudio. En el último párrafo se expondrán las principales conclusiones del estudio.

Agradecimientos

Los agradecimientos a personas o instituciones que en alguna forma hayan colaborado en la elaboración de su trabajo, aparecerá antes de las referencias bibliográficas.

4.3 Original Breve: Escrito breve sobre un tema determinado que el autor presenta a la revista para su conocimiento y discusión. Puede ser una investigación original preliminar o que no tiene la trascendencia de un trabajo original. Tiene la misma estructura de un artículo original.

4.4 Reporte de Casos: Caso médico de interés diagnóstico, rareza de observación o evidente interés, que amerite su publicación. Deben ser redactadas según el siguiente esquema: Resumen y abstract no estructurado, Palabras clave y keywords,

Introducción, Reporte del caso, Discusión y Referencias bibliográficas. Deben contar con la correspondiente aprobación de un Comité de Ética Institucional y el consentimiento informado del paciente. Para el caso de menores de edad, se debe contar con el consentimiento de los familiares o tutores según corresponda.

4.5 Artículo de Revisión: Revisión nosológica que sintetiza, analiza, y actualiza un tema médico, con sustento en las recientes evidencias científicas. Se aceptarán únicamente las revisiones de tipo sistemática y metaanálisis: <http://www.prima-statement.org/>. No se aceptarán revisiones narrativas. El Comité Editorial de Anales de la Facultad de Medicina puede realizar invitaciones a expertos sobre algún tema de interés para la redacción correspondiente. Deben ser redactados según el siguiente esquema: Resumen y abstract no estructurado, Palabras clave y keywords, Introducción, Metodología de búsqueda y Selección de resultados, Desarrollo del tema, Conclusiones y Referencias bibliográficas.

4.6 Artículo Especial: Incluirán artículos que se encuentren dentro de la política editorial de la revista pero que no se ajusten a las características de otras secciones. Los artículos especiales están orientados a la discusión de temas relevantes cuya discusión enfrente a nuevos problemas de investigación. Los artículos especiales son solicitados expresamente por invitación del Comité Editorial a investigadores expertos de alto perfil. Incluye ensayos, sistematizaciones y experiencias que sean de interés. Deben ser redactados según el siguiente esquema: Resumen y abstract no estructurado, Palabras clave y keywords, Introducción, Desarrollo del tema y Referencias bibliográficas.

4.7 Guías de Práctica Clínica: Incluirá guías realizadas por expertos en el área y aprobadas por entidades gubernamentales del sector salud. Deben explicar la metodología usada para su elaboración, incluyendo los métodos usados para evaluar la calidad de la evidencia y asignar la fuerza de cada recomendación; asimismo, deberá incluirse el link a la versión completa de la guía. Deben ser

redactados según el siguiente esquema: Resumen y abstract no estructurados, Palabras clave y keywords, Introducción, Metodología, Recomendaciones, Discusión y Referencias bibliográficas

4.8 Historia y Humanidades en Salud: Incluirá la narración y exposición de acontecimientos relacionados a la con el proceso salud-enfermedad-atención-cuidado, desde la historia, la sociología o la antropología de la salud. Tiene la misma estructura de un artículo especial.

4.9 Carta al Editor: Comunicación escrita dirigida al Director de la Revista. Se aceptarán Cartas al Editor que cumplan las siguientes consideraciones:

- Cartas que hagan referencias a artículos publicados preferentemente en los dos últimos números en Anales de la Facultad de Medicina o a criterio del Comité Editorial. Los aportes deben ser críticos, especialmente relacionados a la metodología empleada, hallazgos, y conclusiones de la investigación a la cual se hace referencia.
- Cartas científicas con aportes referidos a investigaciones realizadas por los autores. Para ambos casos, los autores pueden ser hasta un máximo de 5 .

Cuando la carta relate avances de investigaciones preliminares o describan sucintamente una investigación, el número de palabras podrá ser de hasta 1000. Las cartas de comentarios a artículo publicados y las réplicas deben ser redactadas hasta un máximo de 500 palabras.

Material Suplementario

A consideración de los autores y del Comité Editorial se publicará Material Suplementario como información complementaria a lo presentado en el artículo, con la finalidad de mejorar la comprensión del mismo, como por ejemplo: archivos Office (word, excel y powerpoint), archivos de imagen, archivos de audio, archivos de video, y aplicaciones. Se deben remitir junto a toda la documentación solicitada.

Uno de los principales objetivos de la disponibilidad de datos abiertos en la ciencia es permitir la transparencia y verifica-

ción de afirmaciones científicas, al posibilitar la reproducibilidad de los resultados, y permitir que los datos de muchas fuentes se integren para proporcionar nuevos conocimientos. Así, a consideración del Comité Editorial, se solicitarán las correspondientes bases de datos obtenidas para los autores en sus investigaciones, para su publicación como Material Suplementario del

artículo o se recomendará la publicación por parte de los autores en repositorios de datos públicos: <https://www.nature.com/sdata/policies/repositories#general>

Contacto:

Las dudas o consultas sobre la política editorial o acerca de los requisitos de

presentación de artículos pueden dirigirse al Comité Editorial:

Anales de la Facultad de Medicina
Facultad de Medicina, Universidad Nacional
Mayor de San Marcos
Av. Grau N° 755, Lima 1, Perú.
6197000 – anexo 4672
Correo electrónico: anales.medicina@unmsm.edu.pe

Facultad de Medicina San Fernando
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Anales de la Facultad de Medicina

**Declaración jurada de autoría y autorización
para la publicación del artículo científico**

Fecha: _____

Título: _____

DECLARACIÓN:

- Garantizo que el artículo que remito es un documento original y no ha sido publicado, total ni parcialmente, en otra revista científica biomédica, salvo en forma de resumen o tesis (en cuyo caso adjunto copia del resumen o carátula de la tesis).
- Si el artículo hubiera sido publicado previamente, adjunto la autorización original de la Revista donde se realizó la publicación primaria, de manera que pueda ser publicada en la Revista Anales de la Facultad de Medicina.
- Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él.
- En caso que el artículo fuese aprobado para su publicación en la Revista Anales de la Facultad de Medicina, cedo mis derechos patrimoniales y autorizo a la Facultad de Medicina San Fernando, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, la publicación y divulgación del documento en las condiciones, procedimientos y medios que disponga la Facultad.
- No recibiré regalías ni otra compensación monetaria de parte de la Facultad de Medicina San Fernando por la publicación del artículo en la Revista Anales de la Facultad de Medicina.
- No he incurrido en fraude científico, plagio o vicios de autoría; en caso contrario, eximo de toda responsabilidad a la Revista Anales de la Facultad de Medicina y a la Facultad de Medicina San Fernando y me declaro como el único responsable.
- Adjunto a mi firma, incluyo cuál fue mi participación (y las de mis coautores) en la elaboración del artículo que presento para publicar a la Revista Anales de la Facultad de Medicina (Según tabla de códigos de participación).

Firma

Firma

Nombre: _____

Nombre: _____

Fecha:

Fecha:

DNI:

DNI:

Código de participación:

Código de participación:

Firma

Firma

Nombre: _____

Nombre: _____

Fecha:

Fecha:

DNI:

DNI:

Código de participación:

Código de participación:

Firma

Firma

Nombre: _____

Nombre: _____

Fecha:

Fecha:

DNI:

DNI:

Código de participación:

Código de participación:

Firma

Firma

Nombre: _____

Nombre: _____

Fecha:

Fecha:

DNI:

DNI:

Código de participación:

Código de participación:

TABLA: CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

- | | |
|---|---|
| a. Concepción y diseño del trabajo. | g. Aporte de pacientes o material de estudio. |
| b. Recolección / obtención de resultados. | h. Obtención de financiamiento. |
| c. Análisis e interpretación de datos. | i. Asesoría estadística. |
| d. Redacción del manuscrito. | j. Asesoría técnica o administrativa. |
| e. Revisión crítica del manuscrito. | k. Otras contribuciones (definir). |
| f. Aprobación de su versión final. | |

Lista de verificación que debe acompañar a todo trabajo remitido a la Revista Anales de la Facultad de Medicina

General



Enviar escaneado de esta página

- El artículo se presenta de acuerdo a las instrucciones para los autores de Anales de la Facultad de Medicina.
- Se remite por correo electrónico, acompañado por la Declaración Jurada y la Lista de Verificación.
- El manuscrito está escrito a doble espacio, con márgenes amplios.
- Se ha numerado las páginas consecutivamente, el apellido del autor está escrito en la esquina derecha de cada página.
- Se ha incluido solo abreviaciones estándar.
- Las referencias están indicadas en el texto en superíndice, sin paréntesis.
- Cada referencia bibliográfica es citada en el texto.
- Se enumera las referencias consecutivamente, de acuerdo al orden en que aparecen en el texto.
- No se lista en las referencias bibliográficas los datos no publicados ni las comunicaciones personales.
- Las abreviaturas de los títulos de las revistas médicas están en conformidad con las empleadas en el *Index Medicus*.
- No se utiliza punto luego de las iniciales de los autores. Si son más de 6 autores añadir et al. Añadir DOI a las referencias que lo tuvieran.

Primera página

- En la primera página se ha escrito el título, nombre(s) del autor(es), afiliación(es), fuente de financiamiento del estudio y conflicto de intereses.
- Se indica el nombre completo, dirección, teléfono y correo-e del autor a quien se debe enviar la correspondencia.
- El título del trabajo no tiene más de 20 palabras y no contiene abreviaturas.

Resumen

- El resumen no excede las 250 palabras. Al final, se ha escrito las palabras clave en número no mayor de cinco. Las palabras clave deben pertenecer al acervo de los Descriptores en Ciencias de la Salud: <https://tinyurl.com/y6njpa>
- Acompaña el *Abstract* en inglés, con las *keywords*. Las *keywords* deben pertenecer al acervo de MeSH NLM: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>
- No se coloca notas al pie de la página o referencias en el resumen.

Referencias bibliográficas

- Cumplen con los requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas (Estilo de Vancouver).

Tablas

- Se presenta cada tabla con su título.
- Se enumera las tablas con números arábigos.
- Cada tabla contiene la información necesaria, resumiendo y graficando lo explicado en el texto.
- Las tablas son cortas y no incluyen información expresada con más detalle en el texto.
- No se utiliza líneas verticales.
- No se envía más de seis tablas.

Figuras

- Cada figura es citada en el texto.
- Se envía sonografías, fotomicrografías, radiografías, ilustraciones a color u otras figuras de muy buena calidad, para lograr una buena reproducción.
- Las letras y marcas de identificación de las áreas críticas de las radiografías y microfotografías son claras.
- Las leyendas y material explicatorio aparecen acompañando a la figura y no escritas en la figura.

