



Universidad
Nacional Mayor
de San Marcos

(Universidad del Perú,
DECANA DE AMÉRICA)

Anales de la Facultad de Medicina

1918-2025

107 años difundiendo las
ciencias de la salud

Enero - Marzo 2025
Volumen 86 Número 1

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.
Dr. Walter Mendoza De Souza, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

COMITÉ CONSULTIVO

Dra. 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 Wildósola Gonzales, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
Dr. Manuel Valdivieso, 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.

Tel: 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



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 © 2025, 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

- Evolución de la salud digital en el Perú: avances y retos en el sector público
Evolution of digital health in Peru: advances and challenges in the public sector
Stefan Escobar-Agreda, Leonardo Rojas-Mezarina 3

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Evaluación de la actividad oncolítica del virus de la enfermedad de Newcastle (rLS1) en líneas celulares de carcinoma prostático y renal humano
Evaluation of the oncolytic activity of Newcastle disease virus (rLS1) in human prostate and renal carcinoma cell lines
Gloria Guerrero-Fonseca, Brighit Carbajal-Lévano, Aldo Rojas-Neyra, Astrid Poma-Acevedo, Freddy Ygnacio, Katherine Calderón, Manolo Fernández-Sánchez, Manolo Fernández-Díaz 6
- Expresión recombinante de la pictobina, una enzima similar a la trombina presente en el veneno de *Bothrops pictus* (jergón de costa)
Recombinant expression of pictobin, a thrombin-like enzyme from the venom of Bothrops pictus (jergón de costa)
Jordano Edwin Martin Espinoza Bazán, Dan Erick Vivas Ruiz, Daniel Alcibiades Torrejón Maldonado, Alex Daniel Proleón Torres, Fanny Elizabeth Lazo Manrique, Edith Fanincia Rodríguez Quispe, Mirtha Marieta Yarlequé Chocas, Felix Ariel Urra Faúndez, Carlos Delfin Chávez Olortegui, Armando Yarlequé Chocas 14
- Efecto del protocolo de recuperación mejorada en apendicitis complicadas pediátricas en un hospital del Perú
Effect of the enhanced recovery protocol in pediatric complicated appendicitis in a Peruvian hospital
Daniel Quispe-Gutiérrez, Jorge Renato Aparicio-Ponce, Violeta Alicia Nolberto Sifuentes, Antonio M. Quispe 23
- Conocimientos, actitudes y prácticas sobre enfermedades zoonóticas en Chuquisaca, Bolivia
Zoonotic disease knowledge, attitudes, and practices in Chuquisaca, Bolivia
Dennis Méndez, Marcia Adler, Fabiana Marcela Pérez-Morales, Carlos F. Pinto, María Teresa Solís-Soto, 30
- Tolerancia social hacia la violencia a las mujeres según Encuesta Nacional de Relaciones Sociales, Perú
Social tolerance towards violence against women according to the National Survey of Social Relations, Peru
Isabel Amemiya, Zully Acosta, Martha Martina-Chávez, Ruth Arroyo, Pilar Suguimoto, Víctor Ortega 39
- Validación de un instrumento para evaluar competencias en investigación en médicos: estudio psicométrico con modelo de Rasch y grupo de expertos
Validation of an instrument to assess research competencies in physicians: a psychometric study using the Rasch model and expert focus group
Daniel Baltasar O'Besso Monsalve, Rodrigo Manuel Espinoza Rojas, Manuel Sebastian Costa Chavez, Luis Felipe Rojas Cama 47

ORIGINALES BREVES / BRIEF ORIGINAL

- Características epidemiológicas de los pacientes quemados atendidos en los servicios de emergencias de establecimientos del Ministerio de Salud en Perú
Epidemiological characteristics of burns patients treated in the emergency services of Ministry of Health facilities in Peru
Viviana L. Cornejo-Luyo, María A. Alvarado-Tan, César S. Neciosup-Farge, Diana G. Ocsas-Pinedo, Christian E. Sheen-Vargas, Josemaría Vallejos-Montoya, Edwin Neciosup Orrego 55

REPORTE DE CASO / REPORT CASE

- Apendicitis aguda secundaria a tumor neuroendocrino apendicular
Acute appendicitis due to a neuroendocrine appendicular tumor
Edgar Fermín Yan-Quiroz, Folker Mijail Agreda-Castro, Carmen Carolina Loayza-Silva, José Richard Tenazoa-Villalobos 61
- Pancitopenia e hipotiroidismo: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3B
Pancytopenia and hypothyroidism: type 3B polyglandular autoimmune syndrome

José Paz-Ibarra, Mayumi Katherine Taniguchi Lock, Roger Anderson Gonzales Valdivieso, Luis Alberto Concepción-Urteaga, Juan Eduardo Quiroz-Aldave, Marcio José Concepción-Zavaleta	56
Colecistitis aguda alitiásica como complicación de contusión abdominal en adolescente <i>Acute alithiasis cholecystitis as a complication of abdominal contusion in adolescent</i> Juan de Dios Yépez-Florián, Roxana Villacorta-Acosta, Julio Cesar Cruzado- Castañeda	71
Mammary Sparganosis: An Isolated Case <i>Esparganosis mamaria: un caso aislado</i> Augusto Ordoñez-Chingue, Maria Ramos-Perez, Martín Falla-Jimenez, Leslie Soto-Arquiñigo, Esperanza Milla-Noblega, Mercedes Bravo-Taxa, Edgar Yan-Quiroz, José Tenazoa-Villalobos	76
Quiste mesotelial gigante <i>Giant mesothelial cyst</i> Guillermo Ramos Torres, Jenyfer María Fuentes-Mendoza, Luis Alberto Concepción Urteaga, Jorge Arturo Rodríguez Reyna, Marcio José Concepción-Zavaleta	81
 ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE	
Impacto potencial de la fortificación de alimentos a gran escala en la reducción de la anemia infantil en Perú: una estimación basada en una revisión de revisiones sistemáticas <i>Potential impact of large-scale food fortification on reducing childhood anemia in Peru: an estimate based on a review of systematic reviews</i> Anibal Velásquez	86
Protección financiera en salud en los países de América del Sur, 2000-2022 <i>Financial protection in health in South American countries, 2000-2022</i> Jesús Percy Bonilla Yaranga, Miguel Armando Zúñiga Olivares	105
 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES	 113
DECLARACIÓN JURADA	122
LISTA DE VERIFICACIÓN	124

Evolución de la salud digital en el Perú: avances y retos en el sector público

Evolution of digital health in Peru: advances and challenges in the public sector

Stefan Escobar-Agreda^{1,a}, Leonardo Rojas-Mezarina^{1,b}

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

^a Médico cirujano

^b Médico especialista en administración en salud

Correspondencia:

Stefan Escobar Agreda

stefan.escobar@unmsm.edu.pe

Recibido: 7 de febrero 2025

Aprobado: 19 de febrero 2025

Publicación en línea: 24 de febrero 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Escobar-Agreda S, Rojas-Mezarina L. Evolución de la salud digital en el Perú: avances y retos en el sector público. *An Fac med.* 2025; 86(1):3-5. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30223>

La salud digital abarca el uso de tecnologías aplicadas al sector salud para mejorar la calidad de vida y el bienestar de las personas ⁽¹⁾, incluyendo por ejemplo a la telesalud, la salud móvil, los registros electrónicos de salud (como la historia clínica electrónica) y la inteligencia artificial. En el Perú, el avance de la salud digital ha sido gradual y sostenido, con hitos importantes en su desarrollo. Sin embargo, persisten desafíos para su consolidación dentro del sistema de salud, especialmente en el sector público.

Telesalud

Por su parte, la telesalud -que comprende la provisión remota de servicios de salud mediante tecnologías de la información y comunicación (TIC)- es el rubro más desarrollado de salud digital en el país. Desde el 2005 se han desplegado diversas acciones para estandarizar y fomentar su uso ⁽²⁾. Uno de los hitos clave en este proceso fue la creación de la Ley Marco de Telesalud, publicada en 2016 donde establece oficialmente las bases para el desarrollo de los servicios de telesalud y sus principales ejes de acción ⁽³⁾. Posteriormente, se dictaminaron otras normas, incluyendo decretos legislativos, reglamentos y directivas con el fin de optimizar, promover y regular con mayor precisión estos servicios, especialmente tras la pandemia de COVID-19, periodo en el que su demanda aumentó significativamente ⁽⁴⁾. Esto posicionó al Perú como uno de los países líderes en Latinoamérica en la formulación de normativas y guías locales en telesalud ⁽⁵⁾.

A nivel institucional, el Ministerio de Salud determinó la creación de la Dirección General de Telesalud y la Dirección de Telemedicina, mientras que EsSalud creó el Centro Nacional de Telemedicina. Estas institu-

ciones, además de fomentar la aplicación de las normativas establecidas, implementaron diversas iniciativas estratégicas a nivel nacional, como la creación de la Red Nacional de Telesalud ⁽⁶⁾, el desarrollo de Teleatiendo -un sistema de información asistencial para el registro de atenciones de telesalud ⁽⁷⁾-, la provisión de recursos tecnológicos a los establecimientos de salud, la implementación de plataformas para la capacitación remota de profesionales de salud y la ejecución de acciones organizacionales para fortalecer el desarrollo de los servicios de telesalud en el país ⁽⁸⁾. Además, se desplegó la creación de Infosalud, un servicio para proveer de forma virtual orientación e información a la población sobre aspectos de salud en general ⁽⁹⁾.

Por otro lado, a pesar de las diversas acciones e iniciativas desplegadas para fomentar el desarrollo de la telesalud, aún persisten desafíos significativos para su adecuada implementación a nivel local. Por ejemplo, aunque la pandemia de COVID-19 impulsó un crecimiento acelerado de la telesalud en el Perú, hacia el final de la crisis sanitaria se evidenció una reducción gradual en el uso de estos servicios, tendencia que se mantuvo en el período postpandemia ⁽¹⁰⁾. Esto sugiere que el país aún debe fortalecer otros aspectos clave para la implementación sostenible de los servicios digitales, basándose en lo señalado por la evidencia científica y las recomendaciones brindadas por organismos como la Organización Mundial de la Salud ^(11,12). Entre estos aspectos se incluyen el desarrollo de un entorno digital adecuado, la sostenibilidad financiera de los servicios, la integración de la telesalud en los programas de salud la actualización de los flujos de atención existentes y la disponibilidad de recursos humanos capacitados para su provisión.

Registros electrónicos en salud

Respecto al uso de registros electrónicos en salud, el Perú ha tenido algunos avances importantes en el sector público, aunque aún se necesitan mayores esfuerzos para su integración efectiva. En primer lugar, dada la fragmentación del Sistema de Salud Peruano y la multiplicidad de historias clínicas disponibles, en el año 2013 se promulgó la Ley N° 30024 la cual establece la creación del Registro Nacional de Historias Clínicas Electrónicas (RENHICE) que permite al paciente y a los profesionales de la salud el acceso a la información clínica contenida en las historias clínicas electrónicas (HCE) provenientes de diversas instituciones incluyendo establecimientos públicos, privados o mixtos ⁽¹³⁾. Asimismo, se han realizado avances normativos en materia de protección de datos personales, uso de estándares de interoperabilidad y la incorporación de la receta electrónica. Finalmente, en la última década se ha potenciado el desarrollo de otros sistemas de información digitales en el país potencialmente interoperables con la HCE, como los sistemas para el registro de defunciones (SINADEF), sistemas de laboratorio (NETLAB), sistemas para el registro de atenciones de telemedicina (Teleatiendo) y sistemas para la vigilancia epidemiológica (NOTI), entre otros.

Frente a ello, se han desplegado diversas iniciativas para la implementación de la HCE en establecimientos de salud, incluyendo la creación del SIHCE (Sistema de Información de Historias Clínicas electrónicas), y el e-QHALI, un modelo de HCE diseñado por el gobierno para su implementación en establecimientos públicos ⁽¹⁴⁾. No obstante, persiste una brecha significativa en el uso sostenido de la HCE en el sector público, donde la mayoría de la información aún se registra de forma manuscrita.

Al igual que con los servicios de telesalud, la implementación efectiva de la HCE en el país requiere fortalecer el entorno digital de los establecimientos públicos, la adopción de estándares internacionales para lograr la interoperabilidad de los sistemas de información y mejorar las capacidades del personal de salud para su adaptación al uso de estos nuevos sistemas informáticos ⁽¹⁵⁾.

Salud móvil

En relación con la salud móvil, esta ha demostrado un gran potencial en el Perú a través de diversos estudios que han evidenciado el impacto positivo del uso de aplicaciones móviles e intervenciones en salud basadas en mensajería de texto. Esto ha llevado al despliegue de diversas iniciativas en salud móvil por parte del sector público y privado durante más de una década, aunque de manera fragmentada ⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, la mayoría de estas soluciones han sido implementadas como iniciativas piloto, sin lograr consolidarse entre los usuarios a mediano o largo plazo. Esta situación podría deberse a su falta de integración dentro de los servicios y estrategias de salud, limitaciones normativas y financieras, problemas de alfabetización digital de usuarios y proveedores, aspectos de usabilidad y dificultades en su integración con los sistemas de información existentes ⁽¹⁷⁾. Además, actualmente no existe una normativa o entidad encargada de regular el uso y evaluación de las aplicaciones móviles disponibles en el país para garantizar su calidad, seguridad y utilidad ⁽¹⁸⁾.

Inteligencia artificial

El interés en el uso de la inteligencia artificial (IA) en el Perú ha crecido significativamente en los últimos años, con diversas iniciativas orientadas a optimizar diagnósticos, personalizar tratamientos y mejorar la gestión de los sistemas de salud. En el sector público, se han implementado proyectos piloto para el análisis de imágenes médicas y la predicción de enfermedades a partir de grandes volúmenes de datos. Este crecimiento ha impulsado el desarrollo de un marco normativo para la regulación de la IA en el Perú, incluyendo la Ley y el Reglamento de IA, los cuales establecen principios éticos, directrices de seguridad y lineamientos generales para su implementación en distintos sectores ⁽¹⁹⁾.

No obstante, dada su injerencia en el bienestar de los pacientes, la aplicación de estas tecnologías en el sector salud requiere evaluaciones rigurosas y validaciones previas para garantizar su uso seguro y efectivo en entornos reales ⁽²⁰⁾. Esto resalta la necesidad de regulaciones específicas en Inteligencia Artificial adaptadas al contexto sanitario del país, que

establezcan estándares claros para su uso y aprobación. Además, su implementación exige el compromiso organizacional de diversas entidades y líderes en salud, así como la capacitación continua del personal de salud. Finalmente, dada su relación intrínseca con el uso y análisis de datos, es fundamental fomentar su integración con los sistemas de información y plataformas digitales existentes así como fortalecer los lineamientos para la protección y privacidad de datos, garantizando una aplicación efectiva, segura y sostenible en el tiempo de la inteligencia artificial en nuestro país.

Competencias digitales

Otro elemento clave, son las competencias digitales de los profesionales de salud. La acelerada digitalización en el ámbito de la salud y la carencia de formación en salud digital entre estudiantes y residentes evidencian la necesidad imperante de incorporar estas competencias en los programas de educación médica. Actualmente, existe una brecha en la preparación de los profesionales de la salud para emplear tecnologías digitales de forma segura y eficiente, lo que obstaculiza la implementación óptima de herramientas como registros electrónicos, telemedicina, aplicaciones móviles, dispositivos portátiles e inteligencia artificial en la práctica clínica ⁽²¹⁾. Algunos estudios indican que la mayoría de las facultades de medicina no integran competencias digitales en sus currículos, y cuando lo hacen, su enfoque es limitado o se ofrece como contenido optativo. Esta falta de formación sistematizada representa un desafío significativo para la adopción generalizada de soluciones digitales en el sector sanitario ^(22, 23).

Conclusiones

En conclusión, el avance de la salud digital en el Perú ha sido significativo, pero aún enfrenta retos para su consolidación, especialmente en el sector público. La telesalud, los registros electrónicos de salud, la salud móvil y la inteligencia artificial han mostrado avances notables, pero requieren un marco normativo más sólido, financiamiento sostenible e integración efectiva con los sistemas existentes. Para maximizar su impacto, es fundamental fortalecer la infraestructura digital, promover la interoperabilidad de los sistemas

de información, generar competencias digitales, garantizar la disponibilidad y capacitación del personal de salud y promover políticas públicas que faciliten su implementación y sostenibilidad a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization [Internet]. Digital implementation investment guide: integrating digital interventions into health programmes. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334306/9789240010567-eng.pdf?sequence=1>
- Altamirano CHB. La Telesalud en Perú. Diagnóstico y propuestas de mejora. Gobierno y Gestión Pública [Internet]. 2015 [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: <https://portalrevistas.aulavirtualusmp.pe/index.php/RevistaGobiernoYG/article/view/2302>
- Ministerio de Salud del Perú. Ley Marco de Telesalud [Internet]. Ley N°30421, 30421 Apr 2, 2016 [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-marco-de-telesalud-ley-n-30421-1363168-1/>
- Curioso WH, GalánRodas E. El rol de la telesalud en la lucha contra el COVID-19 y la evolución del marco normativo peruano. *Acta Med Peru*. 2020;37(3):366-75. DOI: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.1004>
- Aizenberg M. Regulatory Framework for Telemedicine: Current Status and Next Steps. *Inter-American Development Bank*; 2022 p. 34.
- Ministerio de Salud [Internet]. Plataforma digital única del Estado Peruano. 2020 [citado el 9 de agosto 2023]. Red Nacional de Telesalud (RNT). Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/1362772-red-nacional-de-telesalud>
- Ministerio de Salud [Internet]. Teleatiendo MINSA. 2021 [citado el 23 de julio 2021]. Teleatiendo: Teleconsulta, Telearorientación y Telemonitoreo en Salud. Disponible en: <https://teleatiendo.minsa.gob.pe/>
- Ministerio de Salud [Internet]. Plataforma digital única del Estado Peruano. 2022 [cited 2023 Aug 9]. Minsa entregó equipos para fortalecer el servicio de telesalud en 678 instituciones a nivel nacional [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/607877-minsa-entrego-equipos-para-fortalecer-el-servicio-de-telesalud-en-678-instituciones-a-nivel-nacional>
- Ministerio de Salud del Perú. Infosalud, conozca la plataforma informativa gratuita del Ministerio de Salud [Internet]. 2016 [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/14539-infosalud-conozca-la-plataforma-informativa-gratuita-del-ministerio-de-salud>
- Rees GH, Peralta F. Telemedicine in Peru: origin, implementation, pandemic escalation, and prospects in the new normal. *Oxford Open Digital Health*. 2024 Jan 1;2:oqae002. DOI: 10.1093/oodh/oqae002
- Ross J, Stevenson F, Lau R, Murray E. Factors that influence the implementation of e-health: a systematic review of systematic reviews (an update). *Implement Sci*. 2016 Oct 26;11(1):146. DOI: 10.1186/s13012-016-0510-7
- World Health Organization. Consolidated telemedicine implementation guide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado el 19 de junio 2023]. 68 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240059184>
- Rojas Mezarina L, Cedamano Medina CA, Vargas Herrera J. Registro nacional de historias clínicas electrónicas en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2015 Apr;32(2):395-6. DOI: 10.17843/rpmesp.2015.322.1639
- Ministerio de Salud del Perú. Plan Nacional de Implementación del Sistema de Formación de Historias Clínicas Electrónicas - SIHCE e-Qhalí [Internet]. 2019 [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/340783/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N__625-2019-MINSA.PDF?v=1562773735
- Chá Ghiglia MM. Historia clínica electrónica: factores de resistencia para su uso por parte de los médicos. *Revista Médica del Uruguay*. 2020;36(2):122-43. DOI: 10.29193/rmu.36.2.6
- Gozzer Infante E. Una visión panorámica de las experiencias de telesalud en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2015 Jun 19;32(2):385-90. DOI: 10.17843/rpmesp.2015.322.1637
- Giebel GD, Speckemeier C, Abels C, Plescher F, Borchers K, Wasem J, et al. Problems and Barriers Related to the Use of Digital Health Applications: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2023 May 12;25:e43808. DOI: 10.2196/43808
- Rojas Mezarina L, Silva-Valencia J, Escobar-Agreda S, Espinoza Herrera DH, Egoavil MS, Maceda Kuljich M, et al. Need for the Development of a Specific Regulatory Framework for Evaluation of Mobile Health Apps in Peru: Systematic Search on App Stores and Content Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Jul 10;8(7):e16753. DOI: 10.2196/16753
- Congreso de la República del Perú. Ley que promueve el uso de la inteligencia artificial en favor del desarrollo económico y social del país [Internet]. Ley-N° 31814 Jul 5, 2023 [citado el 7 de febrero 2025]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2192926-1>
- World Health Organization. Regulatory considerations on artificial intelligence for health [Internet]. World Health Organization; 2023 [citado el 30 de noviembre 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/373421>
- Car J, Ong QC, Erlikh Fox T, Leightley D, Kemp SJ, Švab I, et al. The Digital Health Competencies in Medical Education Framework: An International Consensus Statement Based on a Delphi Study. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2453131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.53131
- Fernández-Luque AM, Ramírez-Montoya MS. Competencias de los Profesionales Sanitarios en el Marco de la Complejidad: Modelo de Formación Digital para la Educación 4.0. *Revista Española De Documentación Científica*. 2024;47(2):e383. DOI: 10.3989/redc.2024.2.1470
- Saigi-Rubió F, Romeu T, Hernández Encuentra E, Guitert M, Andrés E, Reixach E Design, Implementation, and Analysis of an Assessment and Accreditation Model to Evaluate a Digital Competence Framework for Health Professionals: Mixed Methods Study *JMIR Med Educ* 2024;10:e53462. DOI: 10.2196/53462

Evaluación de la actividad oncolítica del virus de la enfermedad de Newcastle (rLS1) en líneas celulares de carcinoma prostático y renal humano

Evaluation of the oncolytic activity of Newcastle disease virus (rLS1) in human prostate and renal carcinoma cell lines

Gloria Guerrero-Fonseca^{1,a}, Brighth Carbajal-Lévano^{1,b}, Aldo Rojas-Neyra^{1,c}, Astrid Poma-Acevedo^{1,d}, Freddy Ygnacio^{1,e}, Katherine Calderón^{1,f}, Manolo Fernández-Sánchez^{1,g}, Manolo Fernández-Díaz^{1,h}

¹ Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Farvet S.A.C. Chincha Alta, Perú.

^a Bióloga

^b Bióloga

^c Máster en virología

^d Máster en inmunología

^e Bachiller en ciencias biológicas

^f Máster en virología

^g Doctor

^h Doctor

An Fac med. 2025;86(1):6-13 / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29785>

Correspondencia:

Aldo Rojas Neyra

Aldo.s@farvet.com

Recibido: 20 de diciembre 2024

Aprobado: 17 de febrero 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

Conflictos de interés: Todos los autores laboran en los laboratorios de investigación y desarrollo de Farvet S.A.C.

Fuente de financiamiento: Estudio co-financiado por Farvet S.A.C. y PROCENCIA – Concytec, mediante el contrato n° 143-2017-FONDECYT

Contribuciones de autoría: GGF: investigación, análisis formal, escritura-preparación del borrador original. BCL: investigación, análisis formal, escritura-preparación del borrador original. ARN: conceptualización, metodología, validación, escritura-revisión; edición. APA: investigación y análisis formal. FY: investigación y análisis formal. KC: conceptualización, metodología, validación, administración del proyecto, visualización y escritura-revisión; edición. MFS: conceptualización y visualización y escritura-revisión; edición. MFD: conceptualización, adquisición de fondos, administración del proyecto y escritura-revisión; edición.

El presente estudio forma parte de la tesis: Gloria Guerrero-Fonseca. Potencial oncolítico del virus de la enfermedad de Newcastle en líneas celulares tumorales [tesis para optar al título de biólogo]. Ica: Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional San Luis Gonzaga; 2023

Citar como: Guerrero-Fonseca G, Carbajal-Lévano B, Rojas-Neyra A, Poma-Acevedo A, Ygnacio F, Calderón K, et al. Evaluación de la actividad oncolítica del virus de la enfermedad de Newcastle (rLS1) en líneas celulares de carcinoma prostático y renal humano. *An Fac med.* 2025;86(1):6-13. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29785>

Resumen

Introducción. La viroterapia oncolítica se ha convertido en un método novedoso para el tratamiento del cáncer. El virus de la enfermedad de Newcastle (vENC) presenta potencial oncolítico y replicación selectiva en células tumorales. El cáncer de próstata y renal humano son una de las principales causas de muerte a nivel mundial. **Objetivo.** Evaluar la actividad oncolítica del constructo viral rLS1 sobre las líneas celulares de carcinoma prostático (DU-145) y cáncer renal (786-O), y evaluar su replicación selectiva en ambas líneas tumorales y en la línea celular no tumoral de riñón canino Madin-Darby (MDCK). **Métodos.** La efectividad oncolítica fue determinada mediante la reducción de viabilidad celular y apoptosis, usando el ensayo colorimétrico (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-5-[3-carboximetoxi-fenil]-2-[4-sulfonil]-2H-tetrazolium) (MTS) y el marcaje con annexin V/ANXA5-PE/SYTOX Blue Dead Cell, respectivamente. La selectividad replicativa viral en las células fue evaluada por tinción con cristal violeta. **Resultados.** El ensayo de MTS determinó que el virus rLS1 redujo significativamente el porcentaje de viabilidad celular ($p < 0,0001$) en ambas líneas celulares tumorales, sin causar una reducción significativa de la viabilidad celular en las células MDCK en comparación a las células no infectadas. Se demostró un aumento significativo ($p < 0,0001$) del porcentaje de células apoptóticas en las células 786-O y DU-145 infectadas con rls1 en comparación a las células no infectadas. **Conclusión:** Se demostró que el constructo viral rLS1 presentó potencial oncolítico selectivo sobre células de cáncer de próstata y de riñón humano, convirtiéndose en un posible agente antitumoral.

Palabras clave: Neoplasias; Virus de la Enfermedad de Newcastle; Viroterapia Oncolítica; Apoptosis; Carcinoma de Células Renales; Cáncer de próstata (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Oncolytic virotherapy has emerged as a novel method for treating cancer. The Newcastle disease virus (NDV) exhibits oncolytic potential and selectively replicates in tumor cells. Human prostate and renal cancer are the leading causes of death worldwide. **Objective.** To evaluate the oncolytic activity of the rLS1 viral construct on prostate carcinoma (DU-145) and renal cancer (786-O) cell lines, as well as its selective replication in both tumor lines and the non-tumoral Madin-Darby canine kidney (MDCK) cell line. **Methods.** The oncolytic effectiveness was determined by reducing cell viability and apoptosis using the (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-5-[3-carboxymethoxyphenyl]-2-[4-sulfophenyl]-2H-tetrazolium) MTS colorimetric assay and by labeling with annexin V/ANXA5-PE/SYTOX Blue Dead Cell, respectively. The viral replicative selectivity in cells was evaluated by crystal violet staining. **Results.** The MTS assay determined that rls1 significantly reduced viability ($p < 0,0001$) in both tumor cell lines without causing a significant reduction in the viability of MD DPBS 1X CK cells compared to uninfected cells. A significant increase ($p < 0,0001$) in the percentage of apoptotic cells was observed in 786-O and DU-145 cells infected with rLS1 compared to uninfected cells. **Conclusion.** The results indicate that rLS1 demonstrated selective oncolytic potential in human prostate and renal cancer cells, suggesting its potential as an antitumoral agent.

Keywords: Neoplasms; Newcastle Disease Virus; Oncolytic Virotherapy; Apoptosis; Carcinoma, Renal Cell; Prostatic Neoplasms (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En el 2022, en el Perú se reportó 2460 muertes por cáncer de próstata, mientras que, hubo 802 muertes por cáncer renal⁽¹⁾. A pesar de los avances terapéuticos, el cáncer persiste como un desafío en la salud humana, por este motivo, es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas que sean menos invasivas y más eficaces⁽²⁾. La viroterapia se ha convertido en una herramienta prometedora, ya que usa los virus oncolíticos (VOs) que pueden infectar y destruir células tumorales⁽³⁾. La mayoría de VOs seleccionados como agentes oncoterapéuticos son cepas atenuadas o cepas que pueden replicar y diseminarse en el microambiente tumoral sin generar enfermedades graves en humanos⁽⁴⁾.

El virus de la enfermedad de Newcastle (vENC) ha sido explorado desde 1965 como agente oncolítico^(5, 6) debido a su capacidad de destruir selectivamente células tumorales sin causar daños en las células normales⁽⁷⁾. El vENC es un virus de ácido ribonucleico (ARN) de sentido negativo, no segmentado, que pertenece al serotipo 1 de los paramixovirus aviares, al género avulavirus, y a la familia *paramixoviridae*. Las proteínas del vENC cumplen un rol clave en algunos mecanismos antineoplásicos del virus. Por ejemplo, se ha determinado que la proteína F de vENC es vital para la propagación del virus en los tumores⁽⁸⁾.

El vENC es un virus altamente infeccioso en aves, que causa pérdidas a gran escala en el sector avícola. Según su patogenicidad, se clasifica en: cepas lentogénicas (no virulentas), mesogénicas (intermedias) y velogénicas (virulentas). Un vENC recombinante fue generado y nombrado como rLS1. Esta cepa construida y sintetizada genéticamente *in vitro*, mostró características de una cepa lentogénica⁽⁹⁾. Por otro lado, el papel oncolítico de este constructo viral sobre líneas celulares de cáncer de próstata y de riñón aún no ha sido evaluado. Por lo que, resulta pertinente evaluar la capacidad oncolítica del rLS1 en diferentes líneas celulares tumorales debido a que podría convertirse en un terapéutico potencial.

Por este motivo, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la actividad oncolítica del virus rLS1, mediante la reducción de la viabilidad celular y muerte celular por apoptosis en dos líneas tumorales de origen humano (*homo sapiens*): la línea celular de adenocarcinoma prostático (DU-145) y la línea celular de cáncer renal (786-O). Además, determinamos su selectividad replicativa viral sobre las líneas celulares tumorales y sobre una línea no tumoral de riñón canino Madin-Darby (MDCK).

MÉTODOS

Cultivos celulares

Las líneas celulares utilizadas en este estudio fueron obtenidas de American Type Culture Collection (ATCC). La línea celular de cáncer de próstata humano DU-145 (catálogo nro. HTB-81, ATCC, Rockville, MD, EE.UU), la línea celular de cáncer renal humano 786-O (catálogo nro. CRL-1932, ATCC, Manassas, VA, EE.UU), y la línea celular no tumoral Madin-Darby MDCK (catálogo nro. CCL-34, ATCC, Manassas, VA, EE.UU) fueron cultivadas con medio de cultivo de crecimiento compuesto por el medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (catálogo nro. SH30004.04, Hyclone, Logan, UT, EE.UU), suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) (catálogo nro. SH30066.03, Hyclone, ATCC, Manassas, VA, EE.UU). Las células de fibroblasto de pollo DF-1 (catálogo nro. CRL-12203, ATCC, Manassas, VA, EE.UU) fueron cultivadas con medio de cultivo de crecimiento compuesto por DMEM suplementado con 5% de SFB. Todas las líneas celulares fueron cultivadas en condiciones de cultivo a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. En la etapa de infección viral, las líneas celulares fueron cultivadas con medio de cultivo de infección compuesto por DMEM suplementado con 2% de SFB y 5% de fluido alantoideo.

Virus y propagación viral

El virus recombinante rLS1 fue desarrollado previamente por Chumbe *et al.*⁽⁹⁾ basándose en la secuencia de nucleótidos del genoma de una cepa lentogénica del vENC y fue protegido bajo la patente pe-

ruana 001179-2014/DIN. El virus rLS1 fue proporcionado por los laboratorios de investigación y desarrollo de Farvet S.A.C. (Chincha - Perú). Para la amplificación y obtención del stock viral, los huevos embrionados de pollo libres de patógenos específicos de 9 días de edad (Charles River, Norwich, CT, EE.UU) fueron inoculados con el virus rLS1 a través de la cavidad alantoidea. Luego de 4 días de incubación a 37 °C, el fluido alantoideo fue recolectado, clarificado y filtrado. Finalmente fue alicuotado y almacenado a -80 °C hasta su uso. La titulación viral fue determinada mediante la prueba de hemaglutinación y por ensayo en placa en células DF-1, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito⁽⁹⁾.

Cinética de replicación viral del rLS1 *in vitro*

Células DU-145 (1,5 × 10⁵ células por pocillo) y 786-O (1,2 × 10⁵ células por pocillo) fueron sembradas en placas de cultivo celular de 12 pocillos (catálogo nro. 712001, Nest, Wuxi, China) con medio de cultivo de crecimiento. Las células fueron infectadas con el rLS1 con una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 en un medio de cultivo de infección, y fueron incubadas en condiciones de cultivo. A las 12, 24, 36, 48, 60, 72 y 84 horas post-infección (hpi) se recolectó el sobrenadante. Estas alícuotas se mantuvieron a -80 °C hasta su uso. El título viral de cada tiempo fue determinado por ensayo en placa en células DF-1, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito⁽⁹⁾. Este ensayo fue realizado por triplicado en experimentos independientes.

Análisis de inmunofluorescencia indirecta

Células DU-145 (1 × 10⁵ células por pocillo) y 786-O (0,8 × 10⁵ células por pocillo) fueron sembradas en placas de 24 pocillos (catálogo nro. 702001, Nest, Wuxi, China). Las células fueron infectadas con el rLS1 con MOI de 0,01 en medio de cultivo de infección y mantenidas a 37 °C con 5% de CO₂. El ensayo de inmunofluorescencia fue realizado siguiendo el procedimiento anteriormente descrito⁽⁹⁾. A las 48 hpi, las células fueron fijadas con formaldehído al 4% en buffer fosfato salino de Dulbecco 1X (DPBS 1X) frío por 30 minutos (min), y permeabilizadas con tritón X-100 (catálogo nro. 648463, Merck, Darmstadt, Alemania) al 0,1% en DPBS 1X por 15 min. Las

células fueron incubadas con el antisuero policlonal de pollo anti vENC como anticuerpo primario (catálogo nro. 10100486, AVS Bio, Norwich, CT, EE.UU) (1:200) diluido en albúmina de suero bovino (BSA) (catálogo nro. A7030-500G, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU) al 5% en dpbs 1x por 1 hora. Posteriormente, se incubaron por 1 hora con el anticuerpo Goat Anti-Chicken IgY H&L Alexa Fluor® 488 (catálogo nro. Ab150169, Abcam, Cambridge, MA, EE.UU) (1:1000), diluido en BSA al 5% en DPBS 1X. Los núcleos celulares fueron teñidos con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (catálogo nro. Ab104139, Abcam, Cambridge, MA, EE.UU). Se realizaron 3 lavados con DPBS 1X en cada paso del procedimiento y todas las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente. Finalmente, los resultados fueron observados en el microscopio invertido de contraste de fase y fluorescencia Zeiss axio observer. a1 (Carl Zeiss, Jena, Alemania). Las imágenes fueron capturadas a un aumento de 400X y procesadas utilizando la cámara Axiocam MRc5 (Carl Zeiss, Jena, Alemania). Las fotografías fueron representadas con una barra de escala de 50 μ m.

Evaluación de la selectividad replicativa viral de rLS1

Mediante una lectura visual cualitativa y rápida, esta técnica intenta demostrar que el virus rLS1 infecta y replica selectivamente en las células tumorales, causando la pérdida de la propiedad de adherencia celular en un cultivo en monocapa *in vitro*, lo cual podría ser debido a un daño en la viabilidad de la célula producto de la infección.

Las células DU-145 ($0,1 \times 10^5$ células por pocillo), 786-O ($0,08 \times 10^5$ células por pocillo) o MDCK ($0,05 \times 10^5$ células por pocillo) fueron sembradas en placas de 96 pocillos (catálogo nro. 701001, Nest, China). Las células fueron infectadas con el virus rLS1 con las MOIS de 0,01, 0,1, 1, 10, y 20 en un medio de cultivo de infección, y mantenidas en condiciones de cultivo. A las 48 hpi, las células fueron fijadas con formaldehído al 4% por 15 min, lavadas 3 veces con DPBS 1X, y teñidas con cristal violeta al 2% por 10 min. Los lavados, la fijación y tinción de las placas se realizaron a temperatura ambiente y en movimientos de agitación utilizando el

equipo Rocking Platform Shaker (VWR®, Batavia, IL, EE.UU). Los resultados fueron determinados mediante la observación de ausencia y/o reducción de tinción en los pocillos infectados, en comparación con los pocillos no infectados usados como control negativo. Este ensayo fue realizado por triplicado en experimentos independientes.

Evaluación de la disminución de la viabilidad celular causada por el virus rLS1

El ensayo de selectividad replicativa anteriormente mencionado intenta mostrar la infección, replicación selectiva, y la pérdida de la propiedad de adherencia celular pero no confirma que exista un daño sobre la viabilidad celular. Para complementar este ensayo, evaluamos la disminución de la viabilidad celular causada por la infección del virus sobre las células tumorales adherentes y en suspensión, mediante un ensayo colorimétrico utilizando el reactivo de tetrazolio (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-5-[3-carboximetoxifenil]-2-[4-sulfofenil]-2h-tetrazolio) (MTS) (catálogo nro. Ab197010, Abcam, EE.UU). El MTS es un ensayo cuantitativo que mide el porcentaje de células viables en función a la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial en células metabólicamente activas, en donde, la cantidad del producto de formazán obtenido es directamente proporcional al número de células vivas presentes en el cultivo⁽¹⁰⁾.

Las células DU-145 ($0,1 \times 10^5$ células por pocillo), 786-O ($0,08 \times 10^5$ células por pocillo) o MDCK ($0,05 \times 10^5$ células por pocillo) fueron sembradas en placas de 96 pocillos. Las células fueron infectadas con el rLS1 con MOIS de 0,1, 1, y 10 en el medio de cultivo de infección y mantenidas en condiciones de cultivo. A las 48 hpi, se adicionó el reactivo MTS en cada pocillo, según las recomendaciones del fabricante, y se incubó por 4 horas en condiciones de cultivo y oscuridad. Finalmente, la lectura de las absorbancias se realizó a una longitud de onda de 490 nm, utilizando el equipo de lector de placas (Bioteck, EE.UU). El porcentaje de viabilidad fue determinado en función al promedio calculado de la absorbancia de los pocillos del control negativo con respecto al promedio calculado de la absorbancia de los pocillos infectados. Este

ensayo se realizó por triplicado en experimentos independientes.

Detección de apoptosis con Annexin V/anxa5-pe/SYTOX Blue Dead Cell Stain

Las células DU-145 ($2,3 \times 10^6$ células por pocillo) y 786-O ($1,4 \times 10^6$ células por pocillo) fueron sembradas en frascos de cultivo celular de 75 cm² (catálogo nro. 708003, Nest, China) en medio de cultivo de crecimiento. Ambas células fueron infectadas con el rLS1 con MOI de 1 en medio de cultivo de infección y mantenidas en condiciones de cultivo. A las 48 hpi, se recolectó el sobrenadante (que contenía células suspendidas) en un tubo de 50 mL y las células adheridas en los frascos de cultivo fueron tripsinizadas. Las células tripsinizadas se transfirieron al tubo de 50 mL que contenía el sobrenadante, y fueron centrifugadas a 800 rcf por 10 min a 4°C. Posteriormente, 1×10^6 células fueron tratadas con 1 mL del buffer anexina V-PE 1X + Hepes (catálogo nro. 15630-106, Gibco, EE.UU) 0,1 M ph 7,2. La detección de apoptosis (temprana y tardía) fue determinada siguiendo las instrucciones del kit annexin V/ANXA5-PE (catálogo nro. Ab14154, Abcam, Reino Unido) y el marcaje de SYTOX Blue Dead Cell Stain (catálogo nro. S34857, Invitrogen, EE.UU), respectivamente.

Las fluorescencias de las células marcadas fueron detectadas utilizando un citómetro de flujo BD FACSCanto II Flow Cytometer (DB Biosciences, San José, CA, EE.UU). Los resultados se representaron en gráficos dot plots de dos parámetros (Annexin V/anxa5-pe y SYTOX Blue Dead Cell Stain), a través de los filtros PE y v450, respectivamente, y en porcentajes, interpretándose como células viables (Annexin V/anxa5-pe/SYTOX Blue Dead Cell Stain⁻), células apoptóticas tempranas (Annexin v/anxa5-pe⁺/SYTOX Blue Dead Cell Stain⁻), células apoptóticas tardías (Annexin v/anxa5-pe⁺/ SYTOX Blue Dead Cell Stain⁺) y células necróticas (Annexin v/anxa5-pe⁺/ SYTOX Blue Dead Cell Stain⁺). El número de eventos adquiridos fue de 30 000. Este ensayo se realizó por triplicado en experimentos independientes.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa Graphpad

Prism versión 8.0.1 (Graphpad Software INC., San Diego, CA, EE.UU). El análisis two-way ANOVA, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Sidak's fue utilizado para comparar la cinética de crecimiento de rLS1 sobre las células tumorales. El análisis two-way ANOVA, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, fue utilizado para comparar el porcentaje de viabilidad celular, apoptosis y necrosis del virus rLS1 sobre las células tumorales, en comparación con el control (células no infectadas). Todos los valores de los datos representan tres experimentos independientes y se expresan como media \pm desviación estándar (DE). Los asteriscos en las figuras indican valores de p (* $p = 0,0171$, ** $p = 0,0028$, *** $p = 0,0002$, **** $p < 0,0001$) que se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Caracterización biológica del virus rLS1

En la cinética de replicación viral, el virus rLS1 exhibió características de crecimiento similares en ambas líneas tumorales. Sin embargo, el virus rLS1 mostró un título significativamente más bajo en las células DU-145 ($1,42E+04 \pm 3,8E+03$), en comparación con las células 786-O ($1,97E+05 \pm 9,44E+05$) (**** $p < 0,0001$) a las 48 hpi (Figura 1A). Adicionalmente, el ensayo de inmunofluorescencia indirecta confirmó la expresión de las proteínas del virus rLS1 al replicar en ambas líneas tumorales a las 48 hpi. Como era de esperar no se detectó la expresión de proteínas del virus en las células no infectadas (control) (Figura 1B).

Selectividad replicativa viral de rLS1

Se observó la ausencia de la tinción por cristal violeta en las células DU-145 infectadas con la MOI 1, 10 y 20. Por otro lado, en las células 786-O se observaron resultados similares, además, con la MOI 0,1, se observó una tinción parcial, lo cual podría indicar que esta línea presentó mayor sensibilidad a diferencia de las células DU-145. Por lo contrario, en la línea celular MDCK no se observó ausencia y/o reducción de tinción en ninguno de los pocillos infectados (Figura 2).

El rLS1 reduce la viabilidad celular en las líneas tumorales

Mediante el ensayo MTS se demostró que el virus rLS1 redujo significativamente la viabilidad de las células tumorales DU-145 y 786-O de manera dependiente de la MOI usada.

La viabilidad de las células DU-145 disminuyó significativamente (**** $p < 0,0001$) hasta el $45,3\% \pm 6,1\%$ y $31,2\% \pm 8,1\%$ usando las MOIs de 1 y 10, respectivamente, mientras que, con la MOI de 0,1 hubo una reducción no significativa hasta $87,9\% \pm 1,8\%$ ($p = 0,0606$) en comparación con el control de células no infectadas (consideradas como $100\% \pm 0\%$ de viabilidad celular). Además, se demostró una reducción significativa (**** $p < 0,0001$) del porcentaje de viabilidad celular con la MOI 1 ($45,3\% \pm 6,1\%$) y 10 ($31,2\% \pm 8,1\%$) comparado a la MOI 0,1 ($87,9\% \pm 1,8\%$) (Figura 3).

La viabilidad de las células 786-O se redujo significativamente hasta $79,5\% \pm 3,1\%$ con una MOI de 0,1 (*** $p = 0,0002$), mientras que con una MOI de 1 y 10 la viabilidad celular se redujo significativamente (**** $p < 0,0001$) hasta $17,7\% \pm 7,5\%$ y $13,9\% \pm 4,8\%$, respectivamente, en comparación con el control ($100\% \pm 0\%$). Asimismo, se observó una reducción significativa (**** $p < 0,0001$) de la viabilidad celular entre los diferentes tratamientos de infección con la MOI 1 ($17,7\% \pm 7,5\%$) y 10 ($13,9\% \pm 4,8\%$) en comparación con la MOI 0,1 ($79,5\% \pm 3,1\%$). Adicionalmente, se observó una diferencia significativa entre la MOI 1 ($17,7\% \pm 7,5\%$) y 10 ($13,9\% \pm 4,8\%$) (* $p = 0,0171$) (Figura 3).

En la línea celular no tumoral MDCK, no hubo una disminución significativa de

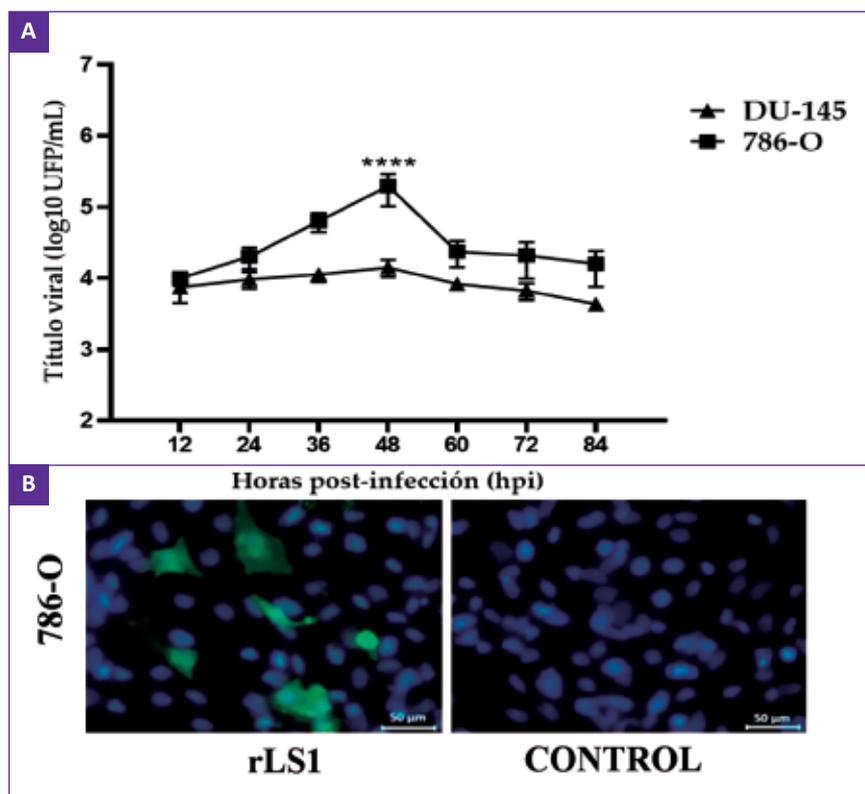


Figura 1. Caracterización biológica del constructo viral rLS1 *in vitro*. **A.** Cinética de replicación del virus rLS1 en las células DU-145 y 786-O. Ambas líneas fueron sembradas e infectadas con una MOI de 0,1. Los sobrenadantes fueron recolectados a las 12, 24, 36, 48, 60, 72 y 84 horas post-infección (hpi), y posteriormente, fueron titulados por ensayo en placa. Cada punto representa la media y desviación estándar (DE) de los títulos del virus rLS1 de tres experimentos independientes. Los títulos virales fueron analizados mediante el análisis two-way ANOVA, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Sidak's. **B.** Detección de la expresión de las proteínas del virus rLS1 por ensayo de inmunofluorescencia indirecta. Imagen representativa que muestra la expresión de las proteínas del virus rLS1 en las células DU-145 y 786-O, infectadas con una MOI de 0,1. La inmunotinción fue realizada utilizando un anticuerpo específico, los núcleos se tiñeron con DAPI y fueron visualizados utilizando un microscopio de fluorescencia Zeiss Axio Observer.

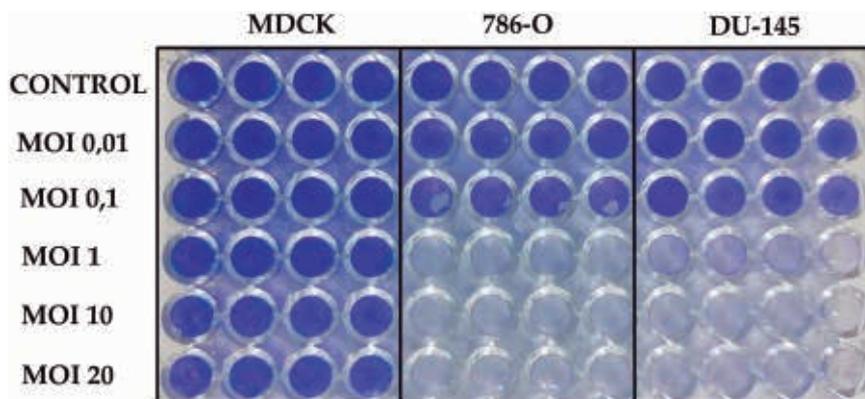


Figura 2. Selectividad replicativa viral de rLS1. Las líneas de células tumorales DU-145, 786-O y la línea celular no tumoral MDCK, se sembraron en placas de cultivo celular de 96 pocillos. Todas las líneas celulares fueron infectadas con diferentes MOIs: 0,01, 0,1, 1, 10 y 20. A las 48 hpi, las placas fueron fijadas y teñidas con paraformaldehído y cristal violeta, respectivamente. Se determinó la selectividad replicativa en base a la adherencia de células viables y se observó la ausencia y/o parcial tinción en los pocillos infectados con el virus rLS1 sobre las líneas celulares tumorales. Se muestra una imagen representativa de tres experimentos realizados de forma independiente.

la viabilidad celular con la MOI 0,1 (92,7% ± 3,7%) ($p = 0,6208$), MOI 1 (89,6% ± 1,2%) ($p = 0,1677$), y MOI 10 (87,7% ± 1,9%) ($p = 0,0557$), en comparación con el control (100% ± 0%) (Figura 3).

El constructo viral rLS1 induce apoptosis en células tumorales

El virus rLS1 indujo apoptosis (temprana/tardía) y necrosis en ambas líneas tumorales. En las células DU-145 hubo

diferencia significativa ($****p < 0,0001$) en el porcentaje de células viables entre los grupos de células no infectadas (83,3% ± 0,6%) y células infectadas con la MOI 1 (53,7% ± 6,0%) a las 48 hpi. Asimismo, se observó diferencia significativa ($**p = 0,0028$) en el porcentaje de células apoptóticas entre los grupos de células no infectadas (6,6% ± 1,5%) y células infectadas con la MOI 1 (19,5% ± 4,1%). Adicionalmente, no hubo diferencia significativa

en el porcentaje de células necróticas entre los grupos de las células no infectadas (3,5% ± 2,5%) y células infectadas con la MOI 1 (7,3% ± 10,4%) (Figura 4).

De igual manera, en la línea tumoral 786-O hubo diferencia significativa ($****p < 0,0001$) en el porcentaje de células viables entre los grupos de células no infectadas (80,9% ± 1,2%) y células infectadas con la MOI 1 (41,2% ± 4,2%) a las 48 hpi. Del mismo modo, se demostró diferencia significativa ($***p = 0,0002$) en el porcentaje de células apoptóticas, entre células no infectadas (9,0% ± 1,0%) y células infectadas con la MOI 1 (25,4% ± 2,5%). Por otro lado, no se observó diferencia significativa en el porcentaje de células necróticas, alcanzando el 1,2% ± 1,0% en células no infectadas y 8,0% ± 1,7% en células infectadas con la MOI 1 (Figura 4).

Una interpretación gráfica en dotplot representativa del análisis de apoptosis (temprana y tardía) y necrosis es mostrada en la figura 5.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran que el constructo viral rLS1 tiene actividad oncolítica sobre las células tumorales DU-145

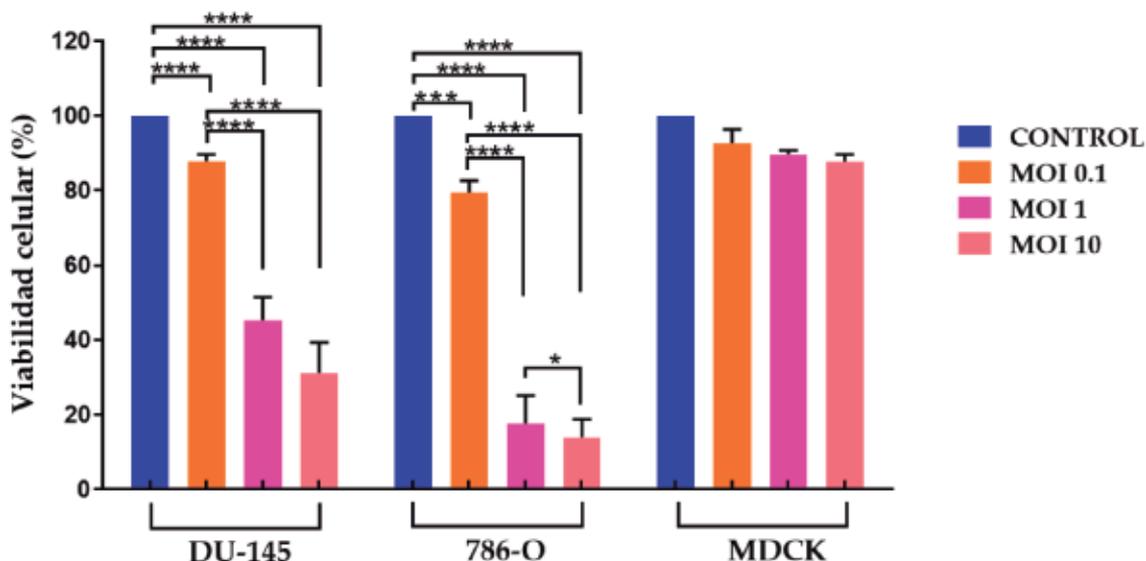


Figura 3. Reducción de viabilidad celular causada por el virus rLS1 en células DU-145, 786-O y MDCK evaluada por ensayo MTS. Las líneas celulares DU-145, 786-O y MDCK fueron sembradas e infectadas con diferentes MOI: 0,1, 1 y 10 por 48 horas. La reducción de la viabilidad celular causada por el virus rLS1 se determinó mediante un ensayo MTS y los resultados fueron expresados como la media ± DE del porcentaje de viabilidad celular de tres experimentos independientes. ($****p < 0,0001$), ($***p = 0,0002$), ($*p = 0,0171$).

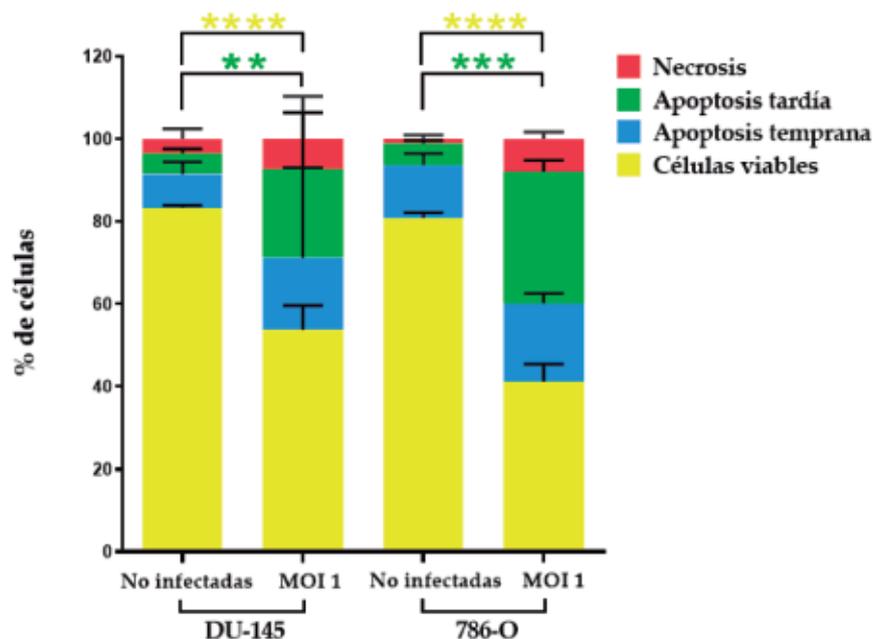


Figura 4. Porcentaje de células viables, apoptóticas (temprana y tardía) y necróticas, analizadas por citometría de flujo utilizando Annexin V/ANXA5-PE y SYTOX™ Blue Dead Cell Stain. Células DU-145 y 786-O, después de haber sido infectadas con el virus rLS1 con la MOI de 1 a las 48 hpi, fueron analizadas por citometría de flujo, utilizando dos marcadores fluorescentes Annexin v/Anxa5-pe y SYTOX Blue Dead Cell Stain. Células no infectadas fueron utilizadas como control. Los datos están representados como el promedio \pm DE de tres experimentos independientes, **** $p < 0,0001$, *** $p = 0,0002$, ** $p < 0,0028$ mediante two-way ANOVA y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

y 786-O. Mediante el ensayo MTS, se demostró la disminución de la viabilidad en las células 786-O y DU-145 debido a la infección con el virus rLS1. Además, se comprobó que la disminución de la viabilidad celular es dependiente de la MOI utilizada, de esta manera, una mayor concentración viral intensifica la reducción de viabilidad celular en ambas líneas tumorales. De igual manera, otras investigaciones han demostrado que la infección con la cepa LaSota del vENC reduce la viabilidad en las líneas celulares tumorales A549, U87MG, T98G, HUH7, MDA-MB-453, y MCF7. La infección viral provocó una reducción de la viabilidad celular por debajo del 44%, mientras que, las líneas celulares no tumorales HEK293, NB1RGB y RCR-1 alcanzaron una viabilidad del 84%, 73%, y 69%, respectivamente ⁽⁷⁾. Asimismo, Keshavarz *et al.* ⁽¹¹⁾ demostraron que la cepa LaSota reduce la viabilidad en la línea celular tumoral murina TC-1 (células de cáncer de cuello uterino), hasta 54% y 43% con una MOI de 20 y 40, respectivamente, comparado a las células no infectadas (control negativo), según el ensayo MTT ⁽¹¹⁾.

Se ha determinado que el vENC puede replicar hasta 10 000 veces más en ciertos tipos de células tumorales de forma selectiva, en comparación a algunas células no tumorales, donde su replicación y efecto citopático son limitados ⁽¹²⁾. Esto se debe a que las células neoplásicas presentan mutaciones que alteran la vía de señalización del interferón de tipo I, generando en ellas una mayor susceptibilidad a la replicación viral ⁽¹³⁾.

En este estudio, se evaluó la selectividad de replicación viral en células tumorales mediante un ensayo *in vitro*. En ausencia de selectividad replicativa, las células adheridas al fondo del pocillo fueron teñidas con cristal violeta. Por el contrario, cuando hubo replicación viral selectiva, las células perdieron su adherencia y no se observó tinción. De este modo, se evidenció que las MOIs evaluadas no mostraron selectividad replicativa en la línea celular no tumoral MDCK, a diferencia de las células tumorales DU-145 y 786-O, donde se observó ausencia de tinción en los pocillos infectados a partir de la MOI 1. Además,

el ensayo de selectividad replicativa con cristal violeta mostró que la infección y replicación del rLS1 causó la pérdida de la adherencia celular en las células tumorales en un cultivo *in vitro*.

Por otro lado, el ensayo MTS mostró una reducción en la viabilidad celular tras la infección viral. Esto sugiere que la pérdida de adherencia celular podría estar relacionada con la disminución de la viabilidad, como consecuencia de la replicación viral.

Se ha determinado que la evasión de las vías apoptóticas es una de las principales causas del desarrollo y supervivencia de las células tumorales. Asimismo, estudios previos han señalado que el vENC puede inducir apoptosis como uno de sus principales mecanismos para destruir las células tumorales ⁽¹⁴⁾. En este estudio, se demostró la capacidad del virus rLS1 de inducir significativamente apoptosis sobre las células tumorales DU-145 y 786-O mediante el análisis de translocación de la fosfatidilserina, utilizando el doble marcaje de Annexin V/ANXA5-PE y SYTOX™ Blue Dead Cell Stain, con un porcentaje de apoptosis (tempranas y tardías) de 19,5% \pm 4,1% en las células DU-145 y 25,4% \pm 2,5% en las células 786-O, confirmando así, que el rLS1 induce muerte celular por apoptosis en líneas celulares tumorales.

Kalantari *et al.* ⁽¹⁴⁾ demostraron que la cepa LaSota induce significativamente apoptosis temprana y tardía sobre la línea celular de cáncer de mama MCF-7, en comparación con el grupo control no infectado. Además, observaron un incremento en los niveles de expresión de genes relacionados con la apoptosis, como Bax, Caspasa-3 y Caspasa-9, evidenciando el efecto antitumoral del vENC a través de vías apoptóticas ⁽¹⁵⁾. De manera similar, se ha reportado que la cepa NDV/HK84 induce apoptosis en células de adenocarcinoma hepático humano SK-HEP-1 HCC, según el ensayo de tinción con anexina V/FITC. En este estudio, la apoptosis tardía alcanzó un 67,27% en comparación con el 5,41% del control tratado con PBS. Además, se evaluó el efecto oncolítico de distintas cepas de vENC sobre las células tumorales SK-HEP-1 HCC, destacando la capacidad de inducción apoptótica de la cepa NDV/HK84 ⁽¹⁶⁾.

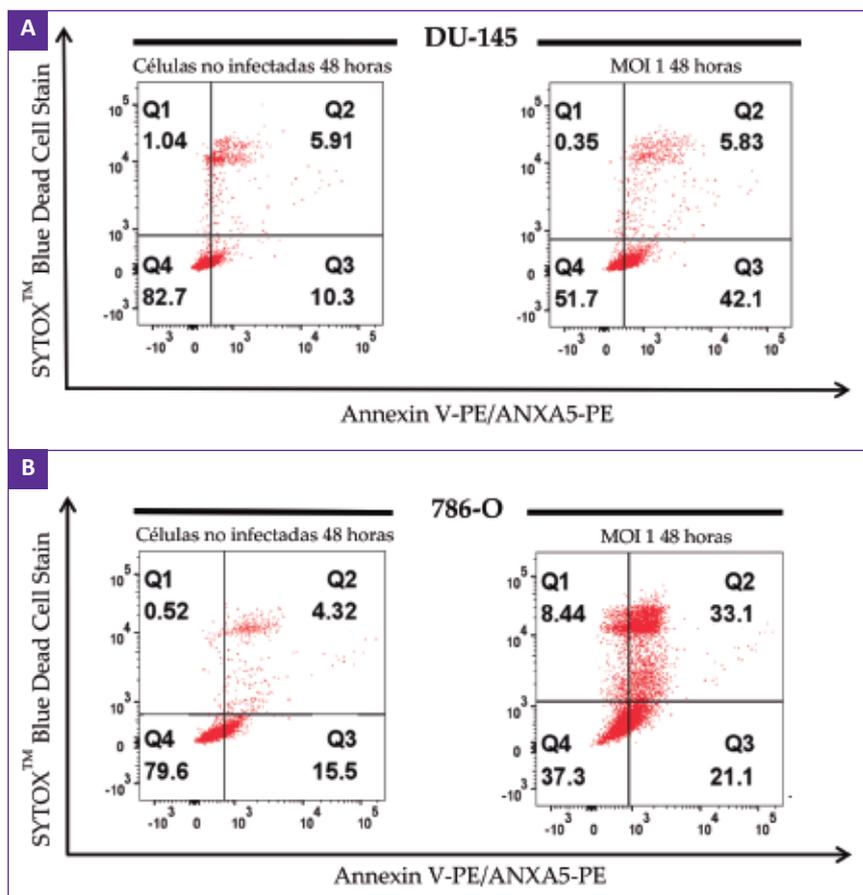


Figura 5. Interpretaciones gráficas dotplot representativas de apoptosis (temprana y tardía) y necrosis, analizadas por citometría de flujo utilizando Annexin V/ANXA5-PE y SYTOX™ Blue Dead Cell Stain. **A.** Células DU-145. **B.** Células 786-O, ambas líneas de células tumorales fueron infectadas con el virus rLS1 con una MOI de 1 y analizadas a las 48 hpi. Células no infectadas fueron utilizadas como control. Cada panel de la gráfica se interpretó de la siguiente manera; Q1: células necróticas (Annexin V/anxa5-pe-/SYTOX™ Blue Dead Cell Stain+); Q2: células apoptóticas tardías (Annexin V/ANXA5-PE+/SYTOX™ Blue Dead Cell Stain+); Q3: células con apoptosis temprana (Annexin V/ANXA5-PE+/SYTOX™ Blue Dead Cell Stain-) y Q4: células viables (Annexin V/ANXA5-PE-/SYTOX™ Blue Dead Cell Stain-). El número total de eventos adquiridos fue de 30 000. Este ensayo se realizó por triplicado en experimentos independientes.

El vENC es considerado un virus con potencial oncolítico para futuros ensayos clínicos, ya que además de su selectiva replicación sobre células tumorales, es un virus patógeno específico de las aves, de manera que los efectos secundarios en humanos están limitados a síntomas de gripe y aparición de conjuntivitis de corta duración⁽¹⁷⁾. Asimismo, se ha identificado que el vENC recombinante es un vector eficaz para llevar genes foráneos⁽¹⁸⁾, como inductores de apoptosis o proteínas que incrementen una respuesta inmune tumoral^(19, 20), o para actuar específicamente en ciertos tipos de cáncer⁽²¹⁾. Actualmente, se están realizando cada vez más investigaciones con el vENC recombinante para transportar

diferentes genes que ayuden a potenciar su actividad oncoterapéutica^(22,23).

Las limitaciones de este estudio se encontraron en la evaluación de la selectividad replicativa viral y en el ensayo de MTS, donde se utilizó únicamente la línea no tumoral de riñón canino MDCK como control, aunque otros investigadores han utilizado un modelo de estudio similar para demostrar que el vENC tiene un potencial oncolítico selectivo sobre líneas tumorales sin ocasionar daño en una línea no tumoral^(19,24). Es recomendable complementar estos ensayos utilizando otras líneas tumorales y no tumorales humanas, ya que se ha demostrado que el grado de actividad oncolítica del virus podría depender del tipo de línea celular.

Concluimos que el virus rLS1 replica satisfactoriamente en las líneas de células tumorales DU-145 y 786-O, y tiene la capacidad de replicar selectivamente sobre ambas líneas tumorales sin causar daño en las células no tumorales MDCK. Finalmente, se demostró que el constructo viral rLS1 causa la disminución de la viabilidad celular e induce apoptosis en las células de cáncer DU-145 y 786-O. Creemos que el rLS1 podría convertirse en una alternativa terapéutica contra el cáncer de próstata y cáncer de riñón humano.

AGRADECIMIENTOS

A Ángela Montalván Ávalos de FARVET S.A.C. por su asistencia técnica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2022. World Health Organization. Peru. [Internet]. [Fecha de acceso: 19 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/en>
2. Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1–13. DOI: 10.1186/s40425-018-0458-z
3. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol*. 2016; 17(1):139–48. DOI: 10.1038/nbt.2287
4. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chioocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment a review. *Jama Oncol*. 2017; 3(6):841–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2064
5. Sinkovics JG, Horvath JC. Newcastle disease virus (NDV): brief history of its oncolytic strains. *J Clin Virol*. 2000; 16(1):1–15. DOI: 10.1016/s1386-6532(99)00072-4
6. Cassel WA, Garrett RE. Newcastle disease virus as an antineoplastic agent. *Cancer*. 1965; 18(7):863–8. DOI:10.1002/1097-0142(196507)18:7%3c863::aid-cncr2820180714%3e3.0.co;2-v
7. Ginting T, Suryatenggara J, Christian S, Mathew G. Proinflammatory response induced by newcastle disease virus in tumor and normal cells. *Oncolytic Virother*. 2017; 6:21–30. DOI: 10.2147/ov.s123292
8. Peeters B, Leeuw O, Koch G, Gielkens A. Rescue of newcastle disease virus from cloned cDNA: evidence that cleavability of the fusion protein is a major determinant for virulence. *J Virol*. 1999; 73(6):5001–9. DOI: 10.1128/jvi.73.6.5001-5009.1999
9. Chumbe A, Izquierdo-Lara R, Calderón K, Fernández-Díaz M, Vakharia V. Development of a novel newcastle disease virus (NDV) neutralization test based on recombinant NDV expressing enhanced green fluorescent protein. *Virol J*. 2017; 14, 1–11. DOI:10.1186/s12985-017-0900-8

10. Mccauley J, Zivanovic A, Skropeta D. Bioassays for anticancer activities. *Methods Mol Biol.* 2013;1055:191-205. DOI: 10.1007/978-1-62703-577-4_14.
11. Keshavarz M, Nejad Asm, Esghaei M, Bokharaei-Salim F, Dianat-Moghadam H, Keyvani H, *et al.* Oncolytic Newcastle disease virus reduces growth of cervical cancer cell by inducing apoptosis. *Saudi J Biol Sci.* 2020; 1;27(1):47–52. DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.04.015
12. Reichard K, Lorence R, Cascino C, Peeples M, Walter R, Fernando M, *et al.* Newcastle disease virus selectively kills human tumor cells. *J Surg Res.* 1992; 52(5):448-53. DOI: 10.1016/0022-4804(92)90310-v
13. Platanias I. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(5):375–86. DOI: 10.1038/nri1604
14. Elankumaran S, Rockemann D, Samal S. Newcastle disease virus exerts oncolysis by both intrinsic and extrinsic caspase-dependent pathways of cell death. *J Virol.* 2006; 80(15):7522–34. DOI: 10.1128/jvi.00241-06
15. Kalantari A, Farashi Bonab S, Keyvanfar H, Mortazavi P. Evaluation of apoptosis induction by Newcastle disease virus lasota strain in human breast carcinoma cells. *Arch Razi Inst.* 2020; 75(3):367–76. DOI: 10.22092/ari.2019.125824.1322
16. Chen L, Niu Y, Sun J, Lin H, Liang G, Xiao M, *et al.* Oncolytic activity of wild-type Newcastle disease virus HK84 against hepatocellular carcinoma associated with activation of type I interferon signaling. *J Clin Transl Hepatol.* 2022; 28;10(2):284-296. DOI: 10.14218/jcth.2021.00284
17. Pecora A, Rizvi N, Cohen G, Meropol N, Sterman D, Marshall J, *et al.* Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *J Clin Oncol.* 2002; 1;20(9):2251–66. DOI: 10.1200/jco.2002.08.042
18. Pan Z, He J, Rasoul Lm, Liu Y, Che R, Ding Y, *et al.* Identification of optimal insertion site in recombinant Newcastle disease virus (RNDV) vector expressing foreign gene to enhance its anti-tumor effect. *Plos one.* 2016; 11(10):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0164723
19. Syed Najmuddin S, Amin Z, Tan S, Yeap S, Kalyanasundram J, Veerakumarasivam A, *et al.* Oncolytic effects of the recombinant newcastle disease virus, RAF-IL-12, against colon cancer cells in vitro and in tumor-challenged NCR-FOXN1NU nude mice. *Peer j.* 2020; 8;8. DOI: 10.7717/peerj.9761
20. Mohamed Z, Che Ani M, Tan S, Yeap S, Alitheen N, Syed Najmuddin S, *et al.* Evaluation of a recombinant Newcastle disease virus expressing human IL12 against human breast cancer. *Sci rep.* 2019;9(1):13999. DOI: 10.1038/s41598-019-50222-z
21. Shobana R, Samal S, Elankumaran S. Prostate-specific antigen-retargeted recombinant Newcastle disease virus for prostate cancer virotherapy. *J virol.* 2013; 87(7):3792-800. DOI: 10.1128/jvi.02394-12
22. Wu Y, Zhang X, Wang X, Wang L, Hu S, Liu X, *et al.* Apoptin enhances the oncolytic properties of newcastle disease virus. *Intervirology.* 2012; 55(4):276–86. DOI: 10.1159/000328325
23. Zamarin D, Martínez-Sobrido L, Kelly K, Mansour M, Sheng G, Vigil A, *et al.* Enhancement of oncolytic properties of recombinant Newcastle disease virus through antagonism of cellular innate immune responses. *Mol ther.* 2009; 17(4):697–706. DOI: 10.1038/mt.2008.286
24. Al-Ziaydi A, Al-Shammari A, Hamzah M, Kadhim H, Jabir M. Newcastle disease virus suppress glycolysis pathway and induce breast cancer cells death. *Virusdisease.* 2020; 31(3):341-348. DOI: 10.1007/s13337-020-00612-z.

Expresión recombinante de la pictobina, una enzima similar a la trombina presente en el veneno de *Bothrops pictus* (jergón de costa)

Recombinant expression of pictobin, a thrombin-like enzyme from the venom of *Bothrops pictus* (jergón de costa)

Jordano Edwin Martin Espinoza Bazán^{1,a}, Dan Erick Vivas Ruiz^{1,b}, Daniel Alcibiades Torrejón Maldonado^{1,c}, Alex Daniel Proleón Torres^{1,d}, Fanny Elizabeth Lazo Manrique^{1,e}, Edith Fanincia Rodríguez Quispe^{1,f}, Mirtha Marieta Yarlequé Chocas^{2,g}, Felix Ariel Urra Faúndez^{3,h}, Carlos Delfin Chávez Olortegui^{4,i}, Armando Yarlequé Chocas^{1,j}

¹Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.

²Laboratorio de Química, Bioquímica y Bromatología, Departamento de Nutrición y Alimentación. Universidad Femenina del Sagrado Corazón-UNIFÉ. Lima. Perú.

³Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago. Chile.

⁴Departamento de Bioquímica e Inmunología, Universidad Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Brasil.

^a Biólogo genetista biotecnólogo

^b Doctor en ciencias biológicas

^c Magister en biología molecular

^d Magister en biología molecular

^e Doctora en ciencias biológicas

^f Magister en bioquímica

^g Doctora en ciencias biológicas

^h Doctor en farmacología

ⁱ Doctor en inmunología

^j Doctor en ciencias biológicas

Correspondencia:

Jordano Edwin Martin Espinoza Bazán
jordano.espbzn@outlook.com

Recibido: 3 de diciembre 2024

Aprobado: 24 de febrero 2025

Publicación en línea: 26 de febrero 2025

El estudio proviene de la tesis titulada: Espinoza J. Expresión recombinante de Pictobina, enzima similar a trombina del veneno de la serpiente *Bothrops pictus* (Jergón de Costa) [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2025. Tesis para optar el grado académico de maestría en biología molecular.

El presente trabajo fue presentado en formato poster titulado: Espinoza J., Vivas-Ruiz D., Torrejón D., Urra F., Proleón A., Romero F., Lazo F., Rodríguez E., Chávez-Olortegui C., Yarlequé A. Expresión recombinante de Pictobina, una toxina con acción coagulante y anti-migrastática presente en el veneno de la serpiente *Bothrops pictus*. Poster presentado en el 1er Congreso Peruano de Toxinología y 1er Congreso Internacional de Toxinología; 2024 Set 23-27; Lima, Perú.

Fuentes de financiamiento: Vicerrectorado de Investigación y Posgrado - Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Código de Proyecto: B21100071

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

Contribuciones de autoría: JEMEB: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura del borrador original. DEVR: investigación, metodología, financiamiento, validación, escritura borrador original, administración de proyecto. DATM: análisis formal, investigación, metodología. ADPT: análisis formal, investigación, metodología. EFRQ: análisis formal, investigación, metodología. FLM: metodología, financiamiento, escritura del borrador original. MMYC: análisis formal, metodología. FAUF: metodología, visualización, escritura – revisión y edición. CDCO: curación de datos, recursos, visualización, escritura – revisión y edición. AYC: curación de datos, validación, escritura – revisión y edición, supervisión de proyecto. Todos los autores analizaron críticamente el manuscrito y aprobaron la versión final.

Citar como: Espinoza J, Vivas D, Torrejón D, Proleón A, Lazo F, Rodríguez E, et al. Expresión recombinante de la pictobina, una enzima similar a la trombina presente en el veneno de *Bothrops pictus* (jergón de costa). An Fac med. 2025;86(1):14-22.

DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29638>

An Fac med. 2025;86(1):14-22./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29638>

Resumen

Introducción. La expresión recombinante de toxinas de origen ofídico ha permitido potenciar su estudio tanto estructural y funcional, especialmente en sus aplicaciones biomédicas. Pictobina es una enzima similar a trombina del veneno de *B. pictus*, especie endémica del Perú, que presenta un alto potencial. **Objetivo.** Producir la versión recombinante de Pictobina (rPictobina) en el modelo eucariótico *Pichia pastoris*. **Métodos.** Iniciamos con la síntesis comercial de la secuencia nucleotídica de Pictobina (750 pb), que incorpora los sitios de restricción EcoR I y Not I. Amplificamos esta secuencia por PCR, insertada en el vector pPICZQ-C y clonada en *E. coli* OneShot TOP10. Posteriormente, amplificamos el plásmido pPICZQ-C-rPictobina para su transformación y expresión en el sistema *Pichia pastoris* GS115. **Resultados.** Logramos la expresión tras la inducción con metanol al 0,5% durante 7 días. El rendimiento de expresión fue de 0,4 mg/L en *P. pastoris*. Adicionalmente, el análisis por SDS-PAGE reveló que rPictobina tiene una masa molecular de 49 kDa, y mostró actividad amidolítica pero no acción coagulante sobre el fibrinógeno. Los análisis por ELISA y *Western Blot* mostraron un bajo reconocimiento de la versión recombinante por los anticuerpos anti-veneno de *B. pictus*. **Conclusión.** Se logró la producción de la versión recombinante de Pictobina, la cual posee actividad sobre sustrato sintético BApNA específico para serina proteasas, esto permite dar los primeros pasos para la producción heteróloga de esta prometedora biomolécula.

Palabras clave: Proteínas Recombinantes; Serina Proteasas; Trombina; *Bothrops pictus*; Vectores Genéticos; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. The recombinant expression of ophidian toxins has allowed to enhance their structural and functional study, especially in their biomedical applications. Pictobin is a thrombin-like enzyme from the venom of *B. pictus*, an endemic species of Peru, which has a high potential. **Objective.** To produce the recombinant version of Pictobin (rPictobin) in the eukaryotic model *Pichia pastoris*. **Methods.** We started with the commercial synthesis of the Pictobin nucleotide sequence (750 bp), which incorporates the EcoR I and Not I restriction sites. This sequence was amplified by PCR, inserted into the pPICZQ-C vector and cloned into *E. coli* OneShot TOP10. Subsequently, the pPICZQ-C-rPictobin plasmid was amplified for its transformation and expression in the *Pichia pastoris* GS115 system. **Results.** Expression was achieved after induction with 0.5% methanol for 7 days. The expression yield was 0.4 mg/L in *P. pastoris*. Additionally, SDS-PAGE analysis revealed that rPictobin has a molecular mass of 49 kDa, and showed amidolytic activity but no coagulant action on fibrinogen. ELISA and Western Blot analyses showed low recognition of the recombinant version by anti-*B. pictus* venom antibodies. **Conclusion.** The production of the recombinant version of Pictobin was achieved, which has activity on synthetic substrate BApNA specific for serine proteases, allowing the first steps to be taken towards the heterologous production of this promising biomolecule.

Keywords: Recombinant Proteins; Serine Proteases; Thrombin; *Bothrops pictus*; Genetic Vectors; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías son uno de los síntomas más característicos del envenenamiento por mordeduras de serpientes de la familia Viperidae⁽¹⁾. Estas alteraciones hemostáticas son causadas principalmente por metaloproteasas y serina proteasas, estas últimas son conocidas por actuar sobre el fibrinógeno, reduciendo su concentración plasmática, y por activar a otros factores de la cascada de coagulación. Un grupo de serina proteasas, conocidas como enzimas similares a trombina (svTLE: *snake venom thrombin like enzymes*)⁽²⁾, inducen la formación de coágulos de fibrina inestables al escindir una de las cadenas α o β del fibrinógeno. Estos coágulos se degradan rápidamente mediante procesos fibrinolíticos, lo que agota el fibrinógeno circulante y contribuye a la incoagulabilidad sanguínea, favoreciendo los episodios hemorrágicos^(3,4).

El estudio de las svTLEs ha permitido la comprensión detallada del mecanismo de acción, la relación estructura-función y la regulación de los factores de coagulación del sistema hemostático humano⁽⁴⁾. Además, el enfoque funcional, la especificidad de sustrato y la estabilidad estructural de estas enzimas han posibilitado su proyección biotecnológica como agentes farmacológicos para el tratamiento de trastornos cardiovasculares⁽⁵⁾. También se han explorado su utilidad en el diagnóstico clínico y, más recientemente, sus posibles propiedades anticancerígenas^(6,7).

Todos estos hallazgos han impulsado la producción recombinante de varias svTLEs, acelerando los estudios sobre su potencial biotecnológico y biomédico^(8,9). Ejemplos de este avance incluyen: rBatroxobin de *Bothrops atrox moojenii*, la primera versión recombinante de una svTLE⁽¹⁰⁾; rDefibrase de *Gloydius shedaoensis*⁽¹¹⁾; rCalobin, de *Agkistrodon caliginosus*⁽¹²⁾, y rBpSP-II de *Bothrops pauloensis*⁽¹³⁾. Por otro lado, la levadura *Pichia pastoris* ha sido ampliamente utilizada como modelo de expresión de las svTLEs, gracias a su capacidad para realizar N-glicosilación, un proceso crucial de modificación postraduccional que caracteriza a este grupo de enzimas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Pictobina (41 kDa) es la svTLE presente en el veneno de *Bothrops pictus*, una especie endémica del Perú⁽¹⁷⁾. Esta en-

zima tiene peculiaridades estructurales notables, como un alto grado de glicosilación (45 % de carbohidratos unidos a Asn) y una baja actividad coagulante (131 unidades NHI), pero moderada actividad hemorrágica. Sin embargo, lo más destacado de Pictobina es su actividad no canónica sobre la línea celular de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231, en la que inhibe la migración dependiente de fibronectina e induce fragmentación y disfunción mitocondrial, alterando tanto la dinámica la dinámica mitocondrial como la bioenergética celular⁽¹⁸⁾.

Por tanto, la producción de Pictobina mediante tecnología de ADN recombinante es fundamental para su estudio, ya que la obtención de la proteína en su forma nativa presenta dificultades significativas. Estas incluyen la baja disponibilidad de la enzima aislada por métodos convencionales, el estrés inducido en el animal y la condición de vulnerabilidad de la especie *Bothrops pictus* en nuestro país^(8,9,17). Asimismo, este estudio marca el inicio de estudios más amplios sobre sus actividades migrastáticas y mitocondriótropas.

En el contexto antes mencionado, la presente investigación tuvo como objetivo la producción recombinante de la Pictobina —enzima similar a trombina de la serpiente endémica de Perú *Bothrops pictus*—, y de esta manera evaluar su funcionalidad para luego ser empleada en estudios que permitan entender el mecanismo antitumoral de la versión nativa.

MÉTODOS

Construcción de vector recombinante

Optimizamos la secuencia codificante de Pictobina para su expresión en *P. pastoris* utilizando la herramienta *GeneOptimizer* (Invitrogen™), basándose en la secuencia reportada en un estudio anterior⁽¹⁷⁾. Este fragmento de DNA que contiene la secuencia codificante de Pictobina fue sintetizado y proveído por dicha casa comercial. Amplificamos el fragmento por PCR utilizando el *Platinum SuperFi II Green PCR Mix* (Invitrogen™) y los cebadores *forward* (rPbinF: 5'-CCG-

GAATTCAGTCATAGGCGGAGACGAGTG-3') y *reverse* (rPbinR: 5'-TATGCGGCCGCGGGGGCAAGTCTCAGTTGT-3'). Purificamos el fragmento amplificado en gel de agarosa al 2 %, luego fue digerido con las enzimas de restricción EcoRI y NotI (Invitrogen™) seguido de su ligación al vector pPICZ α -C (también digerido con las mismas enzimas) utilizando el AnzaT4 DNA ligase Master Mix (Invitrogen™). Propagamos el vector recombinante (pPICZ α -C-rPictobinaa) en células de *E. coli* OneShot TOP10 (Thermo Fisher Scientific) mediante transformación por choque térmico, seguido de cultivo en medio Luria-Bertani (LB) con Zeocina™. Confirmamos la presencia del vector clonado mediante PCR en colonias. Verificamos el correcto posicionamiento del marco de lectura del inserto mediante secuenciación (Marogen- Corea del Sur). Analizamos la secuencia obtenida con el editor *Bioedit 7.2.5* y el alineador múltiple *MUSCLE* (EMBL-EBI).

Expresión de la proteína recombinante en *P. pastoris*

Realizamos la expresión de la proteína recombinante siguiendo trabajos previos en otras serina proteasas ofídicas^(15,16). El vector pPICZ α -C-rPictobinaa fue linealizado con la enzima SmaI. Transformamos las células de *P. pastoris* cepa GS115 con el producto linealizado mediante electroporación en el equipo MicroPulser (Bio-Rad). Seleccionamos las células transformadas y las cultivamos en medio agar YPDS (1 % extracto de levadura, 2 % peptona, 2 % dextrosa, sorbitol 1 M, 2 % agar) que contenía 100 mg/mL de Zeocin™ y las incubamos a 30 °C *overnight*. Luego, sometimos las colonias recombinantes a PCR de colonias y visualizamos el producto en gel de agarosa al 1% para confirmar que el inserto se había incorporado al genoma de la levadura. Según los resultados de la PCR, seleccionamos las colonias que contenían al inserto.

Por otro lado, realizamos la inducción de la expresión según el protocolo del fabricante contenido en el manual *EasySelect™ Pichia*. En resumen, cultivamos las células en medio BMGY (1 % de extracto de levadura, 2 % de peptona, fosfato potásico 100 mM, pH 6,0, 1,34 % de base nitrogenada de levadura con sulfato de amonio sin aminoácidos, 0,4 μ g/mL de biotina y 1

% de glicerol), suplementado con Zeocin™ en condiciones de agitación constante de 250 rpm a 30 °C hasta alcanzar una DO 600 del cultivo de 2,0. Luego, resuspendimos las células en medio BMMY (1 % de extracto de levadura, 2 % de peptona, 100 mM de fosfato de potasio, pH 6,0, 1,34 % de base nitrogenada de levadura con sulfato de amonio sin aminoácidos, 0,4 µg/mL de biotina y 0,5 % de metanol), suplementado también con Zeocin™ y las incubamos bajo las mismas condiciones durante 7 días. Asimismo, reemplazamos el metanol del medio BMMY cada 24 horas a una concentración final del 0,5 % para mantener la inducción. Luego de los 7 días de inducción, centrifugamos el medio de cultivo durante 20 min a 4000 x g para separar las células del sobrenadante. Luego, deshidratamos el sobrenadante en un liofilizador BK-FD10PT (BIOBASE), para su almacenamiento a -20°C.

Posteriormente, resuspendimos el producto liofilizado en la solución tampón Tris-HCl 0,05 M, pH 7,0, y lo filtramos a través de una membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF) de 0,45 µm (Millipore). Purificamos la rPictobina mediante cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados de la siguiente manera: (1) cargamos la muestra filtrada en una columna empaquetada manualmente HisPur Ni-NTA (Nº de cat. 88221, Thermo Fisher Scientific) y (2) eluimos la proteína objetivo de la columna con tampón eluyente (que contiene imidazol 250 mM) a un caudal de 1 mL/min. Inmediatamente después, dializamos la fracción que contenía la proteína diana durante la noche en tampón Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, pH 7,5 y la almacenamos a -80 °C.

Electroforesis en gel de poli(acrilamida)-SDS (SDS-PAGE)

Realizamos la SDS-PAGE según el método de Laemmli⁽¹⁹⁾. En resumen, calentamos la muestra de proteína (20 µg) a 100 °C durante 5 minutos y realizamos el experimento en condiciones reductoras en un gel de poli(acrilamida) al 12 %. Además, utilizamos como control al veneno total de *B. pictus*. Realizamos la corrida electroforética durante 40 minutos a 100 voltios y luego la teñimos con azul brillante de Coomassie. Estimamos la masa molecular de la proteína mediante un gráfico logarít-

mico lineal de la masa molecular relativa versus la migración a distancia.

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)

Realizamos el presente ensayo según un protocolo estandarizado por nuestro laboratorio⁽²⁰⁾. Recubrimos una microplaca ELISA de 96 pocillos con 1 µg de muestras de prueba, que consistían en fracciones que contenían rPictobina y veneno total de *B. pictus*, diluidas en tampón carbonato-bicarbonato de sodio 0,1 M, pH 9,6, y las incubamos a 37 °C durante 3 horas. Posteriormente, lavamos las placas con solución salina tamponada con fosfato (PBS 1X) y 0,1% de Tween®-20. Luego, añadimos 100 µL de solución de bloqueo (0,1% de leche en polvo en 1X PBS) y las incubamos a 37 °C durante 1 hora. Después de otro lavado, añadimos la fracción de IgG diluida a 1/200, que consistió en suero de conejo hiperinmunizado con antiveneno total de *B. pictus* y suero de conejo normal como control. Incubamos las placas nuevamente durante 1 hora a 37 °C y se lavaron de nuevo. A continuación, añadimos IgG conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP), preparada a partir de antisuero específico diluido a 1:5000, incubando por 1 hora a 37 °C y realizando un último lavado. Para el revelado, utilizamos el sustrato diclorhidrato de O-fenilendiamina (OPD) y detuvimos la reacción colorimétrica con ácido sulfúrico al 5% después de 30 minutos. Realizamos la cuantificación por triplicado y leímos los resultados utilizando un lector de microplacas AgileReader™ a 495 nm.

Western blot

Realizamos este ensayo con un protocolo estandarizado en nuestro laboratorio⁽²⁰⁾ y con veneno liofilizado proveniente de dos ejemplares de *Bothrops pictus* identificados y mantenidos en el Serpentario Oswald Meneses de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Resolución INRENA Nº RM 354-96-AG).

Analizamos las fracciones de rPictobina así como el veneno total con SDS-PAGE. Las proteínas fueron electrotransferidas a una membrana de nitrocelulosa duran-

te 1 h a 100 V. Posteriormente, lavamos la membrana tres veces usando solución salina tamponada con fosfato (PBS) 1X con Tween®-20 al 0,1 %. Inmediatamente, bloqueamos la membrana de nitrocelulosa con la solución *Everyblot Blocking Buffer* (Bio-Rad) que contenía suero antibotrópico 1:6000 durante la noche a 25 °C. Tras tres lavados, sumergimos la membrana en solución que contenía suero equino anti-IgG en una dilución 1:5000 durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras tres lavados, detectamos los anticuerpos unidos añadiendo el sustrato diaminobencidina (DAB) 2X, diluido en solución salina tamponada con Tris 0,05 M, pH 7,6 que contenía 5 µL de peróxido de hidrógeno al 30 %.

Alineamiento múltiple

Con el objetivo de corroborar la identidad del producto traducido por el casete génico sintetizado, obtuvimos la secuencia deducida de aminoácidos mediante la herramienta online Translate Tool (<https://web.expasy.org/translate/>). Analizamos la proteína deducida mediante el servidor BLASTp (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) para confirmar su identidad. Posteriormente, realizamos el alineamiento múltiple de la rPictobina mediante el servidor MUSCLE (EMBL-EBI) empleando para ello las siguientes secuencias de algunas SVTLEs obtenidas de la base de datos del GenBank: Pictobina (AGZ87932), Batroxobin (AAA48553), Barnetobin (K4LLQ2), BITS01A (Q8QG86), BthaTL (Q6IWF1) y la serina proteasa de *B. jararaca* (Q9PTU8).

Actividad amidolítica sobre sustrato cromogénico

Usamos el sustrato sintético Benzo-il-Arginil-p-nitroanilida (BAPNA)⁽²¹⁾ y el mejor sustrato para Pictobina D-Val-Leu-Arg-pNA⁽¹⁷⁾. Para BAPNA, la mezcla de reacción contenía 1,5 mL de sustrato cromogénico 0,1 mM; 0,5 mL de la solución tampón Tris-HCl 0,05 M, pH 8,1; y 0,05 mL de enzima recombinante o nativa. Después de 15 min de incubación a 37°C, añadimos 1 mL de ácido acético al 60 %. Finalmente, medimos la liberación de p-nitroanilina a 405 nm y expresamos la actividad específica en U/min/mg, donde una unidad de actividad (U) corresponde a los µmoles de p-nitroanilina liberados por minuto de reacción. Para la hidrólisis del tripéptido, incubamos 5 µg

de la enzima nativa o recombinante con el péptido (10 μM) durante 300 segundos, registrando los patrones de degradación mediante la medición de la absorbancia a 405 nm cada 10 segundos.

Actividad coagulante

Evaluamos la actividad coagulante combinando fibrinógeno bovino (5 mg/mL) ⁽²²⁾ en la solución tampón Tris-HCl 0,05 M, pH 7,4, con enzima recombinante o nativa (5 μg). Consideramos una unidad de actividad coagulante como el equivalente a una unidad de trombina del NHI. Definimos la actividad específica como el número de unidades NHI de trombina por miligramo de proteína.

Actividad fibrinogenolítica

Determinamos la actividad fibrinogenolítica tras incubar la enzima recombi-

nante o nativa (5 μg) ⁽¹⁷⁾ con 0,1 mL de fibrinógeno al 0,2 % en la solución tampón Tris-HCl 0,05 M a pH 7,5 a 37 °C durante 5, 15 y 30 minutos. Detuvimos la reacción añadiendo tampón de muestra de electroforesis, y posteriormente calentando a 100 °C durante 3 minutos. Visualizamos los resultados mediante SDS-PAGE al 12 % teñido con azul brillante de *Coomassie*.

RESULTADOS

Clonación en células de *E. coli*

La secuencia sintetizada de rPictobina (Figura 1) abarca 720 pb y contenía un único marco de lectura abierta (ORF) que codifica una proteína de 233 aminoácidos, con los sitios de restricción EcoRI y NotI para la clonación. El casete génico

fue amplificado por PCR, obteniendo un producto de aproximadamente 750 pb (6,49 ± 1,64 ng/μL, n = 4), que fue corroborado mediante electroforesis en gel de agarosa al 1 % (Figura 2A). A partir de este producto amplificado, utilizamos 4 μL para la construcción del vector recombinante pPICZα-C-rPictobina. La clonación del vector pPICZα-C-rPictobina en células de *E. coli* One Shot TOP10 fue exitosa, cultivándose las células en medio agar LB suplementado con ampicilina (50 μg/mL). Confirmamos la inserción del gen por PCR de colonias utilizando los cebadores rPbinF y rPbinR, con un número promedio de colonias de 14 ± 5 (n = 3) y sin crecimiento en el control negativo (Figura 2B). La eficiencia de transformación fue de 13,27 x 10³ UFC/μg.

Expresión de Pictobina recombinante (rPictobina)

Para la integración de pPICZα-C-rPictobina en el genoma de *P. pastoris*, seleccionamos cuatro colonias que se subcultivaron en medio LB bajo en sal suplementado con Zeocin™ (50 μg/mL). La concentración del vector purificado fue de 44,5 ± 6,5 ng/μL. Confirmamos la integración del casete génico en el genoma de *P. pastoris* mediante PCR de colonias (Figura 2C), y la secuenciación con los cebadores AOX1. Las colonias seleccionadas mostraron un buen aislamiento y crecimiento, confirmando la integración exitosa del gen. Posteriormente, cultivamos las colonias seleccionadas en medio BGMV (50 mL) durante 2 días y luego fueron inducidas en medio BMMY con 0,5 % de metanol durante 7 días a 28 °C con agitación a 180 rpm. El análisis de las proteínas secretadas en los sobrenadantes, tras liofilización y resuspensión en PBS, reveló mediante SDS-PAGE al 12 % la presencia de una banda de sobreexpresión de aproximadamente 50 kDa (Figura 3A), con un rendimiento de 0,4 mg/L.

Purificación de rPictobina

Purificamos la rPictobina (con etiqueta 6xHis) a partir de los sobrenadantes utilizando cromatografía de afinidad de Ni-NTA con resina HisPur. Eluimos la proteína con 2 volúmenes de 1,5 mL de imidazol 250 mM y la analizamos por SDS-PAGE. La purificación mostró una única banda de aproximadamente 50 kDa, confirmando la presencia de rPictobina purificada (Figura 3B).

1	CCG	GAATTC	AGT	CAT	AGG	CGG	AGA	CGA	GTG	TAA	CAT	CAA	CGA	GCA	45	
		EcoRI	V	I	G	G	D	E	C	N	I	N	E	H		
46	TAG	ATT	CCT	AGC	ATT	TAC	TTA	TTC	CAG	AGG	CTT	TTT	TTG	CGG	CGG	90
	R	F	L	A	F	T	Y	S	R	G	F	F	C	G	G	
91	AAC	ACT	TAT	AAA	CCA	AGA	GTG	GGT	TCT	TAC	GGC	AAC	CCA	CTG	CGA	135
	T	L	I	N	Q	E	W	V	L	T	A	T	H	C	D	
136	CAG	AAT	CTT	ATG	AGA	ATT	TAT	CTT	GGT	CTG	LAT	AAT	CAG	TCC	GTG	180
	R	I	F	M	R	I	Y	L	G	L	C	H	N	Q	S	V
181	CGT	TAT	GAC	GAT	CAG	CAG	ATC	AGA	TAC	CCC	AAA	GAG	AAG	TAT	TTC	225
	R	Y	D	D	Q	Q	I	R	Y	P	K	E	K	Y	F	
226	TTC	CCA	TGT	TCC	AAA	AAT	TTT	ACC	AAA	TGG	GAT	AAA	GAC	ATC	ATG	270
	F	P	C	S	K	N	F	T	K	W	D	K	D	I	M	
271	CTA	ATA	AGG	CTA	GAT	AGG	CGT	GTT	AAG	AAC	TCC	GAA	CAC	ATC	GCT	315
	L	I	R	L	D	R	P	V	K	N	S	E	H	I	A	
316	CCA	TTG	TCA	CTT	CCC	AGT	AAC	CGT	CCT	AGT	GTC	GGA	TCT	GTT	TGC	360
	P	L	S	L	P	S	N	P	P	S	V	G	S	V	C	
361	AGG	GTA	ATG	GGT	TGG	GGT	ACT	ATC	ACA	GCA	CGT	AAC	GAT	ACT	TAC	405
	R	V	M	G	W	G	T	I	T	A	P	N	D	T	Y	
406	CCT	GAC	GTA	CCT	CAT	TGT	GCT	AAC	ATC	AAC	CTG	TTT	AAC	TAT	ACG	450
	P	D	V	P	H	C	A	N	I	N	L	F	N	Y	T	
451	GTG	TGT	AGG	GGT	GCT	TAT	AAA	GGA	CTT	CCA	GCT	ACC	TCT	CGT	ACA	495
	V	C	R	G	A	Y	K	G	L	P	A	T	S	R	T	
496	CTT	TGC	GCT	GGC	GTG	CTG	CAG	GGC	GGC	ATA	GAC	ACC	TGT	GTA	GGA	540
	L	C	A	G	V	L	Q	G	G	I	D	T	C	V	G	
541	GAC	TCA	GGC	GGC	CCA	TTG	ATT	TGT	AAC	GGC	CAG	TTT	CAA	GGT	ATA	585
	D	S	G	G	P	L	I	C	N	G	Q	F	Q	G	I	
586	GTG	TTT	TGG	GGC	GGC	GAC	CCC	TGT	GCT	CAA	CCC	CGT	AAG	CCT	GCC	630
	V	F	W	G	G	D	P	C	A	Q	P	R	K	P	A	
631	TTA	TAC	ACA	AAG	GTC	TTC	GAC	CAT	TTA	CAT	TGG	ATA	TTA	TCC	ATA	675
	L	Y	T	K	V	F	D	H	L	H	W	I	L	S	I	
673	ATC	GCT	GGC	AAC	ACT	ACA	GCA	ACC	TGC	CCT	CCG	GCGGCCG	ATA		720	
	I	A	G	N	T	T	A	T	C	P	P	NotI				

Figura 1. Secuencia de nucleótidos sintetizada de la rPictobina. La secuencia optimizada de la rPictobina se sombreó en rojo y la secuencia de aminoácidos deducida correspondiente se indica en negrita. Las secuencias de restricción se indican en letras moradas.

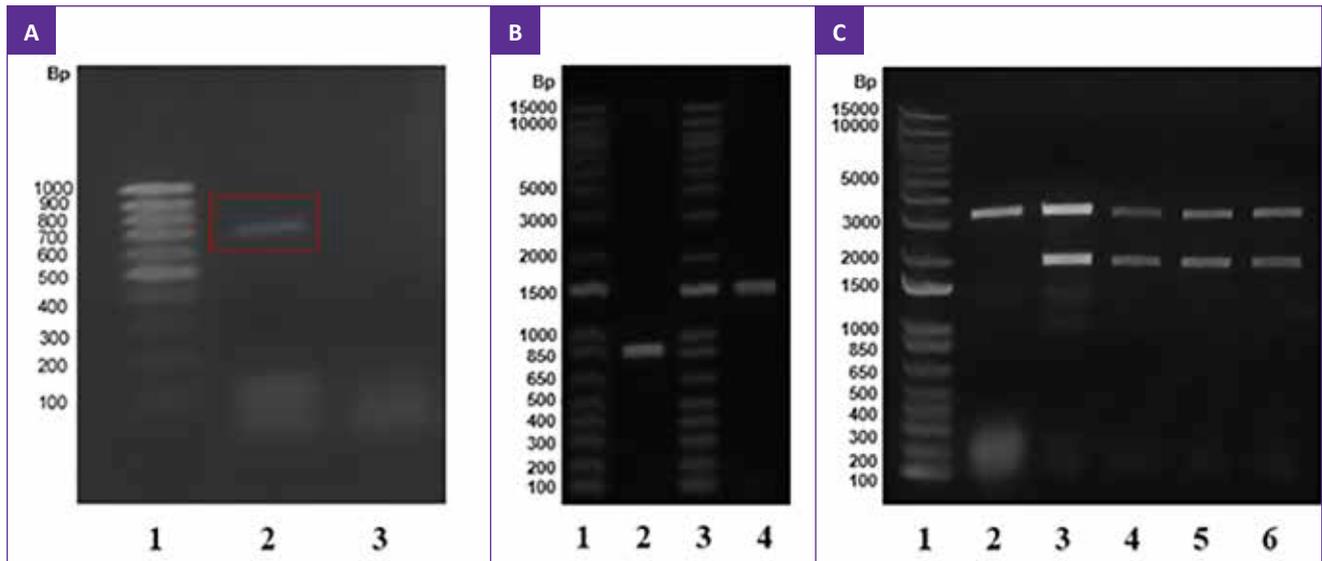


Figura 2. Clonación y expresión del casete del gen de la rPictobina. **A)** Amplificación de la secuencia optimizada del gen de la rPictobina. 1: Mass Ruler DNA Ladder. 2: secuencia de rPictobina. 3: Control negativo. **B)** Ligación del casete del gen de rPictobina en el inserto del vector de clonación pPICZα-C en *E. coli* One Shot TOP10; 1 y 3 Mass Ruler DNA Ladder, 2 productos de ligación amplificados con cebadores rPbinF y rPbinR; 4: productos de ligación amplificados con cebadores AOX1. **C)** PCR de colonias de células de *Pichia pastoris* transformadas, 1: Mass Ruler DNA Ladder; 2: Sin células de *P. pastoris* transformadas; 3-6: productos amplificados utilizando las 3 colonias obtenidas en la transformación de *P. pastoris* GS115.

Reconocimiento por anticuerpos anti-veneno total de *B. pictus*

El análisis de Western blot (Figura 4A) mostró que los anticuerpos de conejo contra el veneno total de *B. pictus* reconocieron proteínas del veneno, pero no

se observó una banda definida para la enzima recombinante. En el análisis por ELISA (Figura 4B), los anticuerpos de conejo reconocieron fuertemente los componentes del veneno, pero el reconocimiento de la rPictobina fue significativamente

menor. Las pruebas de antigenicidad indicaron que el suero antibotrópico polivalente (fabricante Instituto Nacional de Salud, Perú) presentó un bajo grado de reconocimiento de la rPictobina.

Alineamiento múltiple

La secuencia de aminoácidos deducida de rPictobina mostró un porcentaje de identidad que varió entre 65 % y 81 % con otras serina proteasas de veneno de serpiente presentes en la base de datos NCBI. El alineamiento de secuencias múltiples reveló la presencia de los residuos His, Asp y Ser en regiones altamente conservadas (Figura 5). Además, la secuencia de la rPictobina presentó 11 cisteínas en posiciones conservadas, lo que sugiere su implicación en la estabilización estructural de la proteína.

Actividad enzimática

La rPictobina hidrolizó el sustrato de serina proteasas BAPNA (actividad específica: 0,5 U/mg/min), mostrando una actividad mayor en comparación con el veneno total (actividad específica: 0,09 U/mg/min), pero significativamente menor que la proteína nativa (actividad específica: 1,2 U/mg/min). De manera similar, la proteína recombinante mostró una hidrólisis reducida del sustrato D-Val-

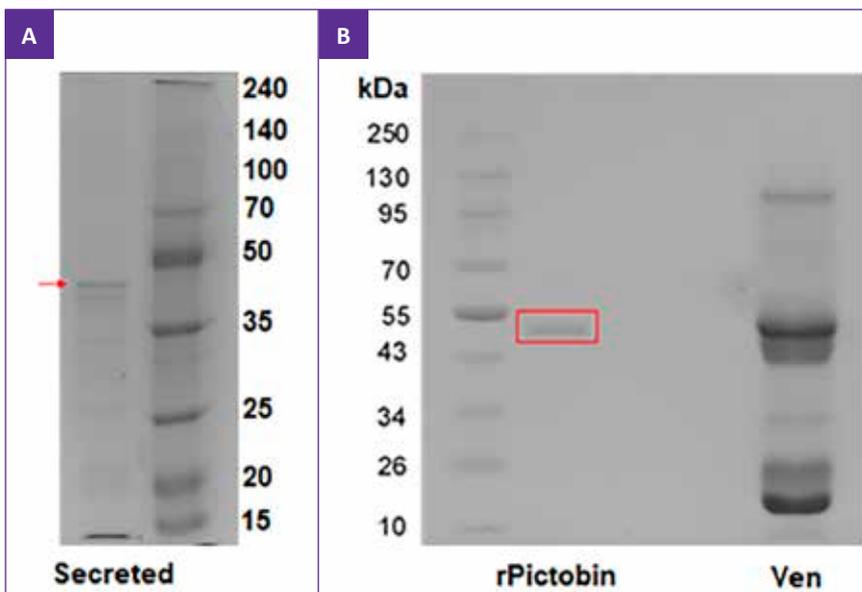


Figura 3. Expresión de rPictobina en *P. pastoris* GS115. **A)** Gel de poliacrilamida teñido con azul de Coomassie que contiene sobrenadante de cultivo celular después de 114 h de inducción con metanol. La flecha roja apunta a la banda que hace referencia a rPictobina. **B)** SDS-PAGE de enzima recombinante obtenida a partir de resina HisPur.

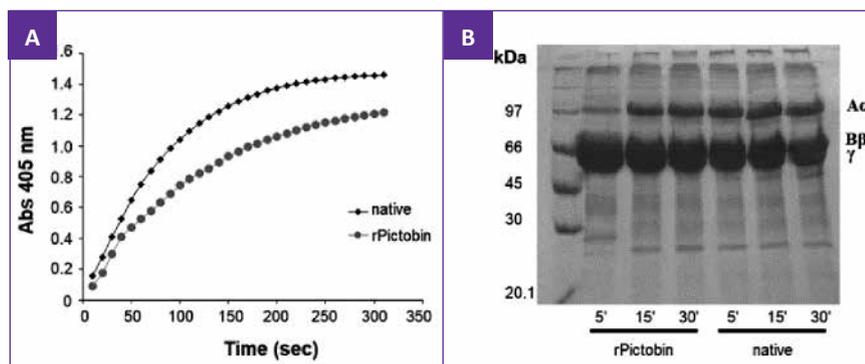


Figura 6. Actividad enzimática de rPictobina. **A)** Hidrólisis del mejor sustrato para la Pictobina nativa, D-Val-Leu-Arg-pNa. La rPictobina (1 mg/ml) mostró la capacidad de hidrolizar el sustrato sintético de manera dependiente del tiempo. **B)** Actividad fibrinogenolítica de rPictobina en comparación con la enzima nativa. Se compararon ambas enzimas (5 μ g) para determinar su patrón de escisión del fibrinógeno bovino (3 mg/mL). El análisis se realizó en PAGE-SDS al 12%.

Según el análisis por SDS-PAGE, la rPictobina presenta una masa molecular de aproximadamente 50 kDa, un valor similar al de la versión nativa⁽¹⁸⁾. En el caso de las SVTLEs, se han reportado variaciones en la masa molecular entre las versiones recombinantes, que pueden ser mínimas, como en el caso de la Batroxobina⁽¹⁵⁾, o significativas, como en BpSP-I, cuya versión nativa es de 33 kDa, mientras que su forma heteróloga expresada en *Pichia pastoris* alcanza los 44,5 kDa⁽¹³⁾. De manera natural, las SVTLEs presentan variaciones en la masa molecular debido a distintos grados de glicosilación, lo que genera microheterogeneidad en estas enzimas y podría influir en su preferencia por ciertos sustratos^(33,34). En el caso de rPictobina, los resultados sugieren que la proteína está glicosilada, dado que su masa molecular es similar a la de la versión nativa, la cual es altamente glicosilada. Sin embargo, en el presente estudio no analizamos el patrón o grado de glicosilación de la versión recombinante.

En relación a lo mencionado, se conoce que los carbohidratos influyen significativamente en la inmunogenicidad de las glicoproteínas, por lo que el reconocimiento cambia drásticamente^(35,36). Además, se ha demostrado que la versión desglicosilada de la pictobina nativa pierde su capacidad de ser reconocida por el antiveneno producida por el Instituto Nacional de Salud de Perú⁽¹⁸⁾. Estos dos factores pueden explicar los resultados del Western blot y ELISA, en los que el reconocimiento de la rPictobina fue nulo o mínimo, respectivamente. Esto podría deberse a diferencias en el patrón de glicosilación entre la versión recombinante

y la nativa. Estudios han demostrado que el patrón de glicosilación puede alterarse significativamente en proteínas recombinantes producidas en *Pichia pastoris*^(37,38), y que los niveles de glicosilación del tipo ligada a N o ligada a O pueden depender de la tasa de crecimiento de la levadura^(39,40). En las SVSPs, se ha informado la existencia de dos poblaciones de proteínas recombinantes cuyas masas probablemente difieren por variaciones en el proceso de glicosilación⁽⁴¹⁾.

Otra singularidad de la versión recombinante hallada fue su actividad enzimática. La rPictobina fue capaz de hidrolizar los sustratos sintéticos BAPNA y D-Val-Leu-Arg-pNa, pero no tuvo efecto sobre el fibrinógeno analizado mediante la actividad coagulante y fibrinogenolítica, respectivamente. Se sabe que la alteración de la glicosilación en diversas serinas proteasas ofídicas reduce significativamente su capacidad y eficiencia catalítica⁽⁴⁴⁾, ya que los carbohidratos asociados a estas proteínas desempeñan un papel crucial en su plegamiento y en el reconocimiento del sustrato^(36, 45). En este contexto, es probable que la alteración en el patrón de glicosilación en rPictobina haya afectado la accesibilidad del sitio activo, impidiendo la interacción adecuada con los puntos de escisión del fibrinógeno. Estudios previos han demostrado que modificaciones en la glicosilación pueden impactar en la vida media y la funcionalidad enzimática de las proteínas⁽⁴⁶⁾.

Considerando las diferencias inmunogénicas y catalíticas entre la rPictobina y su contraparte nativa, el análisis de la

estructura primaria resultó fundamental. Por ello, tras la verificación de la secuencia del casete génico, procedimos a deducir la estructura primaria de la versión recombinante. Los resultados revelaron una identidad del 100 % entre las versiones nativa y recombinante de la pictobina, identificándose la tríada catalítica (His, Asp y Ser)⁽⁴²⁾ y la conservación de los residuos de cisteína⁽²⁴⁾. Por lo tanto, es altamente probable que las diferencias observadas se deban a variaciones en el patrón de glicosilación.

Finalmente, una de las principales limitaciones de este estudio fue la imposibilidad de caracterizar el patrón de glicosilación de la rPictobina, lo que impidió establecer con precisión el impacto de los carbohidratos asociados en su inmunogenicidad y actividad catalítica. Dado que la glicosilación desempeña un papel crucial en el reconocimiento inmunológico y en la funcionalidad de las SVTLEs, futuros estudios deberán enfocarse en analizar detalladamente la composición y estructura de los azúcares asociados a la rPictobina. Además, considerando que la pictobina nativa ha demostrado potenciales efectos antitumorales, resulta esencial evaluar si la versión recombinante mantiene estas propiedades. La caracterización estructural y funcional más profunda de la rPictobina permitirá no solo comprender mejor las diferencias observadas en este estudio, sino también explorar su aplicación en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas

En conclusión, logramos la expresión heteróloga de pictobina recombinante (rPictobina) en el modelo eucariótico *Pichia pastoris*, alcanzando un rendimiento de 0,4 mg/L. La rPictobina mostró actividad amidolítica, pero no presentó actividad sobre el fibrinógeno, ni fue reconocida por el antiveneno comercial. No obstante, este estudio es uno de los primeros en el Perú en lograr la producción de una toxina ofídica mediante tecnología de ADN recombinante, sentando las bases para futuras investigaciones en este campo.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del Grupo de Investigación en Toxinas de Origen Animal y sus Antivenenos (TOXIVEN). Asimismo,

al Dr. Elado Flores Sánchez de la Fundación Ezequiel Díaz (FUNED – Brasil) por su aporte intelectual en el presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Estevao-Costa M, Gontijo SS, Correia BL, Yarleque A, Vivas-Ruiz D, Rodríguez E, et al. Neutralization of toxicological activities of medically-relevant Bothrops snake venoms and relevant toxins by two polyvalent bothropic antivenoms produced in Peru and Brazil. *Toxicon*. 2016;122:67-77. DOI:10.1016/j.toxicon.2016.09.010.
- Braud S, Bon C, Wisner A. Snake venom proteins acting on hemostasis. *Biochimie*. 2000;82(9-10):851-9. DOI: 10.1016/S0300-9084(00)01178-0.
- Matsui T, Fujimura Y, Titani K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2000;1477(1):146-56. DOI:10.1016/S0167-4838(99)00268-x.
- Castro HC, Zingali RB, Albuquerque MG, Pujol-Luz M, Rodrigues C. Snake venom thrombin-like enzymes: From reptilase to now. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(7):843-56. DOI:10.1007/s00018-003-3325-z.
- Koh D, Armugam A, Jeyaseelan K. Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(24):3030-41. DOI:10.1007/s00018-006-6315-0.
- Urra FA, Vivas-Ruiz DE, Sanchez EF, Araya-Maturana R. An Emergent Role for Mitochondrial Bioenergetics in the Action of Snake Venom Toxins on Cancer Cells. *Font Oncol*. 2022;12. DOI 10.3389/fonc.2022.938749.
- Boldrini-França J, Pinheiro-Junior EL, Peigneur S, Pucca MB, Cerni FA, Borges RJ, et al. Beyond hemostasis: a snake venom serine protease with potassium channel blocking and potential antitumor activities. *Sci Rep*. 2020;10(1):4476. DOI:10.1038/s41598-020-61258-x.
- Li Z, Yu X, Huang J, Fang H, Chen H. Recombinant Batroxobin Expressed Highly in *Pichia pastoris*. *Chin. J. Biotechnol*. 2007;23(3):483-7. DOI:10.1016/S1872-2075(07)60035-1.
- Alomran N, Blundell P, Alsolaiss J, Crittenden E, Ainsworth S, Dawson CA, et al. Exploring the Utility of Recombinant Snake Venom Serine Protease Toxins as Immunogens for Generating Experimental Snakebite Antivenoms. *Toxins*. 2022;14(7):443. DOI:10.3390/toxins14070443.
- Maeda M, Satoh S, Suzuki S, Niwa M, Itoh N, Yamashina I. Expression of cDNA for Batroxobin, a Thrombin-Like Snake Venom Enzyme. *J. Biochem*. 1991;109(4):632-7. DOI:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123432
- Yang Q, Xu X, Li M, Yuan X, Su Z, Janson J, et al. Cloning and expression of defibrase cDNA from the venom of *Gloydus shedaeensis*. *Biotechnol. Lett*. 2002;24(2):135-8. DOI:10.1023/A:1013854712358
- Yuan S, Wang P, Tao H, Wang Y, Wang L, Liu C, et al. Expression of snake venom thrombin-like enzyme calobin in *Pichia pastoris*. *Chin. J. Biotechnol*. 2009;25(4):526-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19637626/>
- Isabel TF, Costa GN, Pacheco IB, Barbosa LG, Santos-Junior CD, Fonseca FP, et al. Expression and partial biochemical characterization of a recombinant serine protease from *Bothrops pauloensis* snake venom. *Toxicon*. 2016;115:49-54. DOI:10.1016/j.toxicon.2016.03.002.
- Dekhil H, Wisner A, Marrakchi N, El Ayeb M, Bon C, Karoui H. Molecular Cloning and Expression of a Functional Snake Venom Serine Proteinase, with Platelet Aggregating Activity, from the *Cerastes cerastes* Viper. *Biochemistry*. 2003 42(36):10609-18. DOI:10.1021/bi034790b.
- You W, Choi W, Koh Y, Shin H, Jang Y, Chung K. Functional characterization of recombinant batroxobin, a snake venom thrombin-like enzyme, expressed from *Pichia pastoris*. *FEBS Letters*. 2004;571(1-3):67-73. DOI:10.1016/j.febslet.2004.06.060.
- Yu X, Li Z, Xia X, Fang H, Zhou C, Chen H. Expression and purification of ancrod, an anticoagulant drug, in *Pichia pastoris*. *Protein Expr Purif*. 2007;55(2):257-261. DOI:10.1016/j.pep.2007.07.002
- Vivas-Ruiz DE, Sandoval GA, Lazo F, Rodríguez E, Yarleque A, Flores-Sánchez E. Caracterización de la enzima similar a trombina del veneno de *Bothrops pictus* "jergón de costa". *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(4):652-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400004&lng=es.
- Vivas-Ruiz DE, Sandoval GA, Gonzalez-Kozlova E, Zarría-Romero J, Lazo F, Rodríguez E, et al. Fibrinogen-clotting enzyme, pictobin, from *Bothrops pictus* snake venom. Structural and functional characterization. *Int. J. Biol. Macromol*. 2020;153:779-95. DOI: 10.1016/j.jbiomac.2020.03.055.
- Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of Bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-5. DOI:10.1038/227680a0.
- Sandoval GA, Mendoza J, Roldán W, Espinoza Y, Solís H, Yarleque A. Inmunogenicidad del veneno de Bothrops atrox (Ophidia: Viperidae) y su evaluación por métodos inmunoenzimáticos. *Rev. peru biol*. 2011;18(3):335-42. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332011000300011&lng=es&nm=iso. ISSN 1727-9933.
- Erlanger BF, Kokowsky N, Cohen W. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin. *Arch Biochem Biophys*. 1961;95:271-8. DOI:10.1016/0003-9861(61)90145-x
- Devi A, Banerjee S, Copley AL. Coagulant and esterase activities of thrombin and Bothrops atrox venom. *Toxicon*. 972;10(6):563-73. DOI: 10.1016/0041-0101(72)90117-1
- Wang YM, Wang SR, Tsai IH. Serine protease isoforms of *Deinagkistrodon acutus* venom: cloning, sequencing and phylogenetic analysis. *Biochem J*. 2001;354(Pt 1):161-8. DOI:10.1042/0264-6021:3540161.
- Saguchi K, Hagiwara-Saguchi Y, Murayama N, Ohi H, Fujita Y, Camargo AC, et al. Molecular cloning of serine proteinases from *Bothrops jararaca* venom gland. *Toxicon*. 2005;46(1):72-83. DOI:10.1016/j.toxicon.2005.03.011.
- Yonamine CM, Prieto-da-Silva ARB, Magalhães GS, Rádis-Baptista G, Morganti L, Ambiel FC, et al. Cloning of serine protease cDNAs from *Crotalus durissus terrificus* venom gland and expression of a functional Gyroxin homologue in COS-7 cells. *Toxicon*. 2009;54(2),110-120. DOI:10.1016/j.toxicon.2009.03.022.
- Menaldo DL, Bernardes CP, Santos-Filho NA, Moura LA, Fuly AL, Arantes EC, et al. Biochemical characterization and comparative analysis of two distinct serine proteases from *Bothrops pirajai* snake venom. *Biochimie*. 2012;94(12), 2545-58. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.07.007.
- Calvete JJ. Venomics: integrative venom proteomics and beyond. *Biochem J*. 2017;474(5):611-34. DOI:10.1042/BCJ20160577
- Sousa LF, Portes-Junior JA, Nicolau CA, Bernardoni JL, Nishiyama MY, Amazonas DR, et al. Functional proteomic analyses of *Bothrops atrox* venom reveals phenotypes associated with habitat variation in the Amazon. *J Proteomics*. 2017; 159:32-46. DOI:10.1016/j.jprot.2017.03.003.
- Amazonas DR, Portes-Junior JA, Nishiyama-Jr MY, Nicolau CA, Chalkidis HM, Mourão RHV, et al. Molecular mechanisms underlying intraspecific variation in snake venom. *J Proteomics*. 2018;181:60-72. DOI:10.1016/j.jprot.2018.03.032.
- Ogawa T, Oda-Ueda N, Hisata K, Nakamura H, Chijiwa T, Hattori S, et al. Alternative mRNA Splicing in Three Venom Families Underlying a Possible Production of Divergent Venom Proteins of the Habu Snake, *Protobothrops flavoviridis*. *Toxins*. 2019;11(10):581. DOI:10.3390/toxins11100581.
- Anangi R, Chen CY, Cheng CH, Chen YC, Chen CC, Chu YP, et al. Expression of snake venom toxins in *Pichia pastoris*. *Toxin Rev*. 2007;26(2):169-87. DOI:10.1080/15569540701209815.
- Vivas-Ruiz DE, Sandoval G, Mendoza J, Inga R, Gontijo S, Richardson M, y col. Coagulant thrombin-like enzyme (barnettobin) from *Bothrops barnetti* venom: Molecular sequence analysis of its cDNA and biochemical properties. *Biochimie*. 2013;95(7):1476-86. DOI:10.1016/j.biochi.2013.03.015.
- Soares GS, Oliveira LL. Venom-Sweet-Venom: N-Linked Glycosylation in Snake Venom Toxins. *Protein Pept Lett*. 2009;16(8):913-9. DOI:10.2174/092986609788923293.
- Serrano SMT, Maroun RC. Snake venom serine proteinases: Sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. *Toxicon*. 2005;45(8):1115-32. DOI:10.1016/j.toxicon.2005.02.020.
- Alexander S, Elder JH. Carbohydrate Dramatically Influences Immune Reactivity of Antisera to Viral Glycoprotein Antigens. *Science*. 1984;226(4680):1328-30. DOI:10.1126/science.6505693
- Goettig P. Effects of Glycosylation on the Enzymatic Activity and Mechanisms of Proteases. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17(12):1969. DOI:10.3390/ijms17121969
- Gong B, Cukan M, Fisher R, Li H, Stadheim TA, Gerngross T. Characterization of N-Linked Glycosylation on Recombinant Glycoproteins Produced in *Pichia pastoris* Using ESI-MS and MALDI-TOF. *Methods Mol Biol*. 2009;534:213-23. DOI:10.1007/978-1-59745-022-5_16.
- Puxbaum V, Mattanovich D, Gasser B. Quo vadis? The challenges of recombinant protein folding and secretion in *Pichia pastoris*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(7):2925-38. DOI:10.1007/s00253-015-6470-z.
- Radoman B, Grünwald-Gruber C, Schmelzer B, Zavec D, Gasser B, Altmann F, et al. The Degree and Length of O-Glycosylation of Recombinant Proteins Produced in *Pichia pastoris* Depends on the Nature of the Protein and the Process Type. *Biotechnology J*. 2021;16(3),e2000266. DOI:10.1002/biot.202000266.
- Dagar VK, Mohanty S, Khasa YP. Effect of N-glycosylation on secretion, stability, and biological activity of recombinant human interleukin-3 (hIL-3) in *Pichia pastoris*. *Biotech*. 2022;12(9): 221. DOI:10.1007/s13205-022-03293-1

41. Boldrini-França J, Pinheiro-Junior L, Arantes EC. Functional and biological insights of rCollinein-1, a recombinant serine protease from *Crotalus durissus collilineatus*. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2019;25:e147118. DOI:10.1590/1678-9199-JVATID-1471-18
42. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidases. *Biochem J*. 1993;290(1), 205-18. DOI:10.1042/bj2900205.
43. Parry MA, Jacob U, Huber R, Wisner A, Bon C, & Bode W. The crystal structure of the novel snake venom plasminogen activator TSV-PA: A prototype structure for snake venom serine proteinases. *Structure*. 1998;6(9):1195-206. DOI:10.1016/S0969-2126(98)00119-1.
44. Brás-Costa C, Chaves AF, Trevisan-Silva D, Menezes MC, Rocha MT, Cajado-Carvalho D, *et al*. Sialic acid-containing glycans play a role in the activity of snake venom proteases. *Biochimie*. 2023;204:140-53. DOI:10.1016/j.biochi.2022.09.011.
45. Silva-Junior FP, Guedes HM, Garvey LC, Aguiar AS, Bourguignon SC, Di Cera E, *et al*. BJ-48, a novel thrombin-like enzyme from the *Bothrops jararacussu* venom with high selectivity for Arg over Lys in P1: Role of N-glycosylation in thermostability and active site accessibility. *Toxicon*. 2007;50(1):18-31. DOI:10.1016/j.toxicon.2007.02.018
46. Jacobs PP, Inan M, Festjens N, Haustraete J, Van Hecke A, Contreras R, *et al*. Fed-batch fermentation of GM-CSF-producing glycoengineered *Pichia pastoris* under controlled specific growth rate. *Microb Cell Fact*. 2010;9(1):93. DOI:10.1186/1475-2859-9-93.

Efecto del protocolo de recuperación mejorada en apendicitis complicadas pediátricas en un hospital del Perú

Effect of the enhanced recovery protocol in pediatric complicated appendicitis in a Peruvian hospital

Daniel Quispe-Gutiérrez^{1,2,a}, Jorge Renato Aparicio-Ponce^{1,b}, Violeta Alicia Nolberto Sifuentes^{3,c}, Antonio M. Quispe^{4,d}

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

² Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Nacional Sergio E. Bernales. Lima, Perú.

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

⁴ Escuela de Posgrado, Universidad Señor de Sipán. Chiclayo, Perú.

^a Médico cirujano pediatra

^b Médico ginecólogo

^c Estadística

^d Médico epidemiólogo

An Fac med. 2025;86(1):23-29./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.28325>

Correspondencia:

Daniel Quispe Gutiérrez
danielsimon.quispe@unmsm.edu.pe

Recibido: 6 de enero 2025

Aprobado: 20 de febrero 2025

Publicación en línea: 24 de febrero 2025

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado

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

Contribuciones de autoría: QD participó en la conceptualización, metodología, investigación, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición de las versiones posteriores, supervisión, administración del proyecto y adquisición de fondos. AJR participó en la validación, supervisión, redacción, revisión y edición de las versiones posteriores. NV participó en la validación y curación de datos, redacción y revisión de las versiones posteriores. QAM participó en la conceptualización, metodología, curación de datos, análisis formal, redacción y revisión de las versiones posteriores.

Citar como: Quispe-Gutiérrez D, Aparicio-Ponce J, Nolberto V, Quispe A. Efecto del protocolo de recuperación mejorada en apendicitis complicadas pediátricas en un hospital del Perú. An Fac med. 2025;86(1):23-29. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.28325>

Resumen

Introducción. Los protocolos de recuperación mejorada dirigidos a mejorar los desenlaces posoperatorios vienen siendo implementados con éxito en diferentes especialidades quirúrgicas. Sin embargo, poco o nada se sabe sobre su efecto en el manejo de apendicitis complicadas pediátricas. **Objetivo.** Determinar el efecto del Protocolo de Recuperación Mejorada en Cirugía Pediátrica (PREMECIPE) en la mejora de los resultados quirúrgicos, incluyendo la duración de la estancia hospitalaria (DEH), complicaciones, reoperaciones y reingresos, en pacientes con apendicitis complicada de un hospital público de Lima, Perú, comparado con el manejo estándar (ME). **Método.** Utilizando un diseño de estudio de tipo cohortes prospectivo, se comparó a una cohorte de 27 pacientes con apendicitis complicada expuestos a PREMECIPE versus una cohorte de 48 expuestos a ME. Los resultados de interés incluyeron DEH, complicaciones, reoperaciones y reingresos. **Resultados.** PREMECIPE en comparación con ME, redujo significativamente la estancia postoperatoria ($5,22 \pm 2,41$ vs. $6,45 \pm 2,76$ días, $p < 0,05$) de los pacientes con apendicitis complicada. PREMECIPE se asoció con una reducción significativa de la DEH a nivel crudo (tasa de razones de incidencia = 0,81; intervalo de confianza al 95%: 0,67 – 0,99) y ajustada por el tipo de cirugía (abierto versus laparoscópica/convertida, 0,73: 0,54 – 0,99). No observamos beneficios significativos en cuanto a complicaciones, reoperaciones y reingresos. **Conclusiones.** El PREMECIPE, en niños con apendicitis complicada, se asoció a una reducción de la estancia postoperatoria de más de un día, independientemente del tipo de cirugía, sin mayores efectos en la incidencia de complicaciones, reoperaciones y reingresos.

Palabras clave: Recuperación Mejorada Después de Cirugía; Cirugía General; Apendicitis; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction: Enhanced recovery protocols have been successfully implemented across various surgical specialties to improve postoperative outcomes. However, little is known about their effect on the management of complicated pediatric appendicitis. **Objective:** To determine the effect of the Enhanced Recovery Protocol in Pediatric Surgery (PREMECIPE) on improving surgical outcomes, including length of hospital stay (LHS), complications, reoperations, and readmissions, in patients with complicated appendicitis at a public hospital in Lima, Peru, compared to the standard of care (SoC). **Methods:** We conducted a cohort study with a minimum follow-up period of 30 days. Twenty-seven patients with complicated appendicitis exposed to PREMECIPE were prospectively compared to a cohort of 48 patients exposed to SM. Outcomes of interest included LHS, complications, reoperations, and readmissions. **Results:** Compared to the SoC, PREMECIPE significantly reduced the postoperative stay (5.22 ± 2.41 vs. 6.45 ± 2.76 days, $p < 0.05$) in patients with complicated appendicitis. PREMECIPE was associated with a significant reduction in LHS at crude analysis (incidence rate ratio = 0.81; 95% confidence interval: 0.67–0.99) and adjusted for the type of surgery (open vs. laparoscopic/converted, 0.73; 95% confidence interval: 0.54–0.99). No significant benefits were observed regarding complications, reoperations, or readmissions. **Conclusions:** PREMECIPE, in children with complicated appendicitis, was associated with a reduction in postoperative stay of more than one day, regardless of the type of surgery without affecting the incidence of complications, reoperations, and readmissions.

Keywords: Enhanced Recovery after Surgery; General Surgery; Complicated Appendicitis; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de protocolos para la atención del antes, durante y después de una cirugía que ayude a minimizar las complicaciones posoperatorias y la estancia hospitalaria fue propuesto en el año 1997⁽¹⁾. Estos protocolos, denominados originalmente *Fast Track*, tenían como objetivo reducir el estrés quirúrgico y permitir una pronta recuperación del estado funcional basal del paciente. Luego, su denominación cambió a protocolos de Recuperación Mejorada post Cirugía (ERAS, por sus siglas en inglés, Enhanced Recovery After Surgery). Con esta denominación su uso se extendería a las diferentes especialidades quirúrgicas y a los diferentes países a nivel mundial con relativo éxito^(2,3).

La introducción de los protocolos ERAS en cirugía pediátrica data del año 2008⁽⁴⁾, y desde entonces, su uso se ha asociado a una reducción de la estancia hospitalaria, del consumo de opioides posquirúrgicos y del tiempo de inicio de alimentación, sin incrementar las readmisiones y reoperaciones⁽⁵⁾. No obstante, se ha reportado que los protocolos ERAS son de incorporación lenta pues requieren de la colaboración de un equipo multidisciplinario, e incluso, precisa de cambios en factores psicológicos y de organización que modifique el manejo estándar o tradicional⁽⁶⁾.

Diferentes estudios han documentado la implementación con éxito de protocolos ERAS en los diferentes campos de la cirugía pediátrica. Sin embargo, en el caso de las apendicitis, la gran mayoría de estudios se han centrado en apendicectomías electivas o no complicadas⁽⁷⁾. Entre los pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados que han evaluado el protocolo ERAS en pacientes sometidos a una apendicectomía, uno realizado en México en apendicitis no complicadas, reportó que la implementación en cirugías laparoscópicas redujo la estancia hospitalaria lo que permitió el tratamiento ambulatorio de los pacientes⁽⁸⁾. Según revisiones sistemáticas recientes, el protocolo ERAS es seguro y factible en niños sometidos a cirugía gastrointestinal. Los estudios incluidos fueron, en su mayoría, retrospectivos y solo uno fue prospecti-

vo, pero con apendicitis no complicada. Los hallazgos mostraron una disminución de la duración de la estancia hospitalaria; mejora de la recuperación de la función gastrointestinal; reducción de las necesidades de infusión perioperatoria, administración postoperatoria de opioides y los costos en general; sin complicaciones significativas ni reingresos hospitalarios⁽⁹⁾. Entre los pocos estudios de cohortes disponibles, sólo uno fue realizado de manera ambispectiva en pacientes pediátricos con apendicitis complicadas. El estudio reportó que el protocolo ERAS disminuyó la estancia hospitalaria media en 2,71 días sin aumento de complicaciones, como absceso, íleo postoperatorio, y reingreso⁽¹⁰⁾.

Las apendicitis complicadas son relativamente frecuentes en cirugía pediátrica, con tasas que varían entre el 25 y 30%⁽¹¹⁾. Debido a su complejidad, este tipo de cirugías se asocian a una estancia hospitalaria de 4 a 7 días y una incidencia de readmisiones del 5 al 10%⁽¹²⁾ y complicaciones del 10 al 15%⁽¹³⁾, incluyendo abscesos intrabdominales (8,6%)⁽¹³⁾ e infección de sitio operatorio (3,1%)⁽¹³⁾. Debido a ello, algunos expertos han evaluado el efecto de implementar el protocolo ERAS en el manejo de la apendicitis complicada, encontrando que, si bien su implementación al 100% puede ser un reto, esto es factible hasta en el 86% de los casos⁽¹⁴⁾. Dada su factibilidad la pregunta que queda por responder es cual sería el beneficio de implementar el protocolo ERAS en los pacientes pediátricos con apendicitis complicada. Con el objetivo de responder a esta pregunta de investigación, en el presente estudio adaptamos el protocolo ERAS al paciente pediátrico y elaboramos el Protocolo de Recuperación Mejorada en Cirugía Pediátrica (PREMECIPE) evaluando su efecto en el manejo de pacientes con apendicitis complicadas.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un estudio de cohortes⁽¹⁵⁾ en el que prospectivamente entre septiembre de 2022 y mayo de 2023, 75 pacientes pediátricos con diagnóstico de apendicitis complicada fueron volunta-

riamente enrolados. De estos, 27 fueron expuestos voluntariamente al PREMECIPE y 48 fueron tratados con el manejo estándar. Todos los pacientes fueron enrolados en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, un hospital público de nivel III-1 adscrito al Ministerio de Salud ubicado en Lima, Perú. Todos los pacientes elegibles fueron invitados a recibir el protocolo PREMECIPE y los que no aceptaron recibieron el manejo estándar.

Población y muestra

La población de estudio incluyó a todos los elegibles utilizando como criterios de inclusión: ser menor de 15 años, tener un diagnóstico presuntivo preoperatorio de apendicitis aguda complicada, y que el familiar o representante legal del paciente firme un consentimiento informado. Adicionalmente, se solicitó el asentimiento con huella digital a todos los enrolados con formatos diferenciados según sean menores de 12 años o tengan 12 a 15 años. Terminado el estudio se previó excluir a todos los que no completaron una adherencia al protocolo por encima del 80% (12 de 15 intervenciones), aquellos que no participaron del seguimiento por un mínimo de 30 días, y aquellos que presentaron complicaciones no atribuibles a la apendicitis complicada como la perforación de vísceras, Meckel, etc.

Todo el equipo quirúrgico pediátrico del hospital fue invitado a participar en el estudio, siendo distribuidos en dos grupos según su nivel de adhesión a los protocolos estudiados. El primer grupo estuvo conformado por dos cirujanos, quienes mostraron el mayor apego al método estándar (ME) y llevaron a cabo mayoritariamente las cirugías correspondientes a dicho protocolo. El segundo grupo estuvo compuesto por seis cirujanos, quienes, junto con los médicos residentes del servicio de cirugía pediátrica, fueron capacitados para realizar todas las cirugías siguiendo el protocolo PREMECIPE. Esta capacitación constó de tres sesiones sucesivas: (1) en la primera, se les explicó en detalle el protocolo y se compartió la literatura sobre el mismo; (2) en la segunda, se resolvieron las dudas sobre el protocolo PREMECIPE y se practicó con el uso de los materiales pre y posquirúrgicos (díptico informativo para pacientes y la lista de chequeo posope-

ratoria); y (3) en la tercera, se evaluó la comprensión del protocolo PREMECIPE, y se solicitó a todos que firmen voluntariamente una declaración de aceptación para participar en el estudio.

PREMECIPE

Aquellos que participaron de la cohorte PREMECIPE recibieron 15 intervenciones, incluyendo cuatro en la fase preoperatoria (6 a 12 horas), tres en la fase transoperatoria (2 a 3 horas) y ocho en la fase posoperatoria (3 a 7 días). En la fase preoperatoria los pacientes recibieron: i) información durante la admisión, educación y asesoramiento, mediante un folleto dídico en lenguaje simple sobre la definición de apendicitis complicada y cada etapa del protocolo de investigación; ii) optimización de la hemoglobina por encima de 10 g/dL; iii) profilaxis antimicrobiana con dos antibacterianos; y, iv) mantenimiento de euvolemia y concentración de electrolitos a niveles óptimos, de preferencia con dextrosa al 5% más electrolitos. En la fase transoperatoria los pacientes recibieron: i) prevención de la hipotermia intraoperatoria; ii) evitar dejar drenaje preventivo de la cavidad peritoneal y la pelvis; y, iii) retiro de sonda nasogástrica al finalizar cirugía. Y en la fase posoperatoria los pacientes recibieron: i) analgesia posoperatoria multimodal; ii) inicio temprano de vía oral con líquidos el primer día; iii) movilización temprana; iv) suspensión de hidratación endovenosa en el segundo día posoperatorio si no hay complicaciones; v) retiro de drenes precoz y progresivo; vi) control de hemoglobina, glicemia, electrolitos y proteína C reactiva en el primer día posoperatorio; vii) criterios de alta mejorada: tolerancia de dieta líquida, ruidos hidroaéreos normalizados y/o eliminación de flatos, deambulación sin mayor dificultad, afebril mínimo 24 horas; y, viii) auditoría del proceso.

Manejo estándar

Aquellos que participaron de la cohorte de manejo estándar recibieron el manejo habitual del servicio que en la fase preoperatoria consistió: i) firma del consentimiento informado verbalmente para la cirugía respectiva donde se le orienta sobre el diagnóstico principalmente, ii) manejo de la hemoglobina a criterio del cirujano, pediatra o anestesista, iii) cobertura antibiótica a criterio del cirujano,

pudiendo ser de solo un antibiótico o dos, y iv) hidratación del paciente con ClNa al 0,9%. En la fase transoperatoria: i) eventualmente control de temperatura intraoperatoria; ii) drenaje de la cavidad peritoneal y la pelvis a criterio del cirujano; y, iii) mantenimiento de sonda nasogástrica al finalizar cirugía. Y en la fase posoperatoria los pacientes recibieron: i) analgesia posoperatoria estándar; ii) inicio progresivo de la vía oral: tolerancia oral el primer día; iii) movilización progresiva; iv) mantenimiento de hidratación endovenosa hasta el alta; v) retiro gradual de drenes según la evolución; vi) control de laboratorio según evolución; vii) criterios de alta: tolerancia de dieta completa, deposiciones o flatos sin dificultad, deambulación plena y afebril más de 24 horas. Este abordaje no tiene auditoría.

Variables

Para caracterizar a la población de estudio, se registraron las variables de género (masculino o femenino), edad en años al momento del ingreso, tipo de cirugía (abierta, laparoscópica o convertida) y diagnóstico posoperatorio (peritonitis generalizada, peritonitis localizada o plastrón apendicular). Como desenlaces de interés, se recolectó la estancia hospitalaria posoperatoria —medida en horas y días, y categorizada en <7 días o ≥ 7 días—, el número de complicaciones (infección de sitio operatorio, absceso intraabdominal y obstrucción intestinal), la necesidad de reoperaciones (antes del alta y a los 30 días posteriores) y las readmisiones dentro del mismo período. Toda la información se obtuvo a partir de la revisión de historias clínicas y registros quirúrgicos, siguiendo protocolos estandarizados para garantizar la calidad y consistencia de los datos.

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo utilizando las frecuencias absolutas y relativas para resumir las variables cualitativas; mientras que las variables cuantitativas fueron resumidas utilizando las medidas de tendencia central y de dispersión, según correspondió a su distribución. Para distinguir aquellas variables numéricas con distribución paramétrica de las no paramétricas, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. En se-

gundo lugar, se realizó un análisis bivariado comparando proporciones con la prueba exacta de Fisher y comparando promedios con la prueba t de Student. En tercer lugar, se realizó un análisis gráfico comparando los tiempos de estancia hospitalaria con un gráfico de cajas. Finalmente, se realizó un análisis de regresión de Poisson multivariado para estimar la razón de tasas de incidencia como magnitud de asociación de interés. En este último análisis de ajustaron dos modelos, uno utilizando el método *forward* buscando la máxima bondad de ajuste, y otro modelo considerando como los principales confusores la edad, género y tipo de cirugía. Todos estos datos se analizaron usando el paquete estadístico STATA™ versión 14,1 (Statacorp, Texas, USA), considerando en cada caso el intervalo de confianza al 95%, y su respectivo criterio de significancia. Se consideró un valor de $p < 0,05$, como estadísticamente significativo.

Data disponible

Los datos del estudio se encuentran disponibles en el portal Figshare bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0) con el siguiente DOI: 10.6084/m9.figshare.25864276.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Nacional Sergio E. Bernales (Constancia N° 0056-2022). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los padres o del representante legal de los participantes, y adicionalmente, se solicitó el asentimiento por escrito de todos los participantes menores. Los datos de los participantes fueron codificados para proteger su identidad y los formularios del estudio fueron protegidos con un código único del participante y estos fueron manejados únicamente por los investigadores del estudio.

RESULTADOS

Características de los participantes

La población de estudio estuvo compuesta por 75 pacientes, incluyendo 31 en la cohorte PREMECIPE y 48 en la cohorte de manejo estándar (Tabla 1). Sin embargo, de los 31 pacientes que acep-

Tabla 1. Características de la población de cada cohorte de estudio.

Variable	ME N (%)	PREMECIPE N (%)	Total N (%)
Género masculino	27 (56,3)*	22 (81,5)*	49 (65,3)
Edad en años (promedio ± DE)	9,04 ± 3,31	10,22 ± 2,74	9,46 ± 3,15
Tipo de cirugía			
Abierta	44 (91,7)	25 (92,6)	69 (92,0)
Laparoscópica	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
Convertida	3 (6,2)	0 (0,0)	3 (4,0)
Diagnóstico postoperatorio			
Peritonitis generalizada	20 (41,7)	13 (50,0)	33 (44,6)
Peritonitis localizada	23 (47,9)	11 (42,3)	34 (45,9)
Plastrón	3 (6,2)	0 (0,0)	7 (9,5)

ME: manejo estándar
DE: desviación estándar
* p < 0,05

taron participar en la cohorte PREMECIPE, 4 (13%) fueron excluidos del análisis porque cumplieron más del 60% de las intervenciones del PREMECIPE, pero no cumplieron más del 80% de las intervenciones del protocolo. El 87,1% de los pacientes expuestos al PREMECIPE cumplieron con éxito el 80% o más de las intervenciones del protocolo. Al comparar las características de ambas cohortes, se encontraron diferencias según género masculino (56,5% vs. 81,5%; p < 0,05), pero no se encontraron diferencias según edad, tipo de cirugía (apendicectomía abierta, laparoscópica o convertida) y diagnóstico post operatorio (apendicitis

perforada con peritonitis generalizada, con peritonitis localizada o el plastrón apendicular).

Sobre los desenlaces posoperatorios

Al analizar y comparar los desenlaces posquirúrgicos (Tabla 2) encontramos diferencias significativas entre las medias de días de estancia posoperatoria entre las cohortes PREMECIPE y manejo estándar (6,45 ± 2,76 días versus 5,22 ± 2,41 días; p<0,05) (Figura 1). PREMECIPE se asoció a una reducción de la estancia posoperatoria de 1,23 días (desviación estándar = 0,61 días); sin embargo, al comparar ambas cohortes en términos de estancias hospitalaria menor a una semana, se

obtuvo diferencias marginalmente significativas (p = 0,062). Además, no hubo resultados significativos en cuanto a número de complicaciones, incluyendo infección de sitio operatorio, abscesos y obstrucción intestinal, reoperaciones, tanto las ocurridas antes de salir de alta como hasta 30 días post alta, y readmisiones.

Sobre el análisis de regresión

Al analizar sólo la asociación entre los días de estancia posoperatoria y PREMECIPE se encontró una asociación estadísticamente significativa (razón de tasas de incidencia no ajustada [RTI] = 0,81; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,66 – 0,99; p=0,038). Al evaluar dicha asociación ajustada por el tipo de cirugía en un modelo de regresión de Poisson multivariado, se observó que la asociación observada en el modelo crudo siguió siendo significativa (RTIa = 0,81; IC95%: 0,67 – 0,99; p = 0,042). Sin embargo, cuando este último modelo fue sobre ajustado por tipo de cirugía, edad y sexo —estas últimas dos variables fueron no significativas—, la asociación observada entre estancia posoperatoria y PREMECIPE se volvió marginalmente significativa (RTIa = 0,82; IC95%: 0,67 – 1,00; p = 0,071) (Tabla 3). Finalmente, en nuestro análisis de sensibilidad, no se observaron diferencias sustanciales en nuestros resultados al incluir a los cuatro participantes que no cumplieron con el 80% de intervenciones del PREMECIPE.

Tabla 2. Comparación de desenlaces post postoperatorios según tipo de manejo.

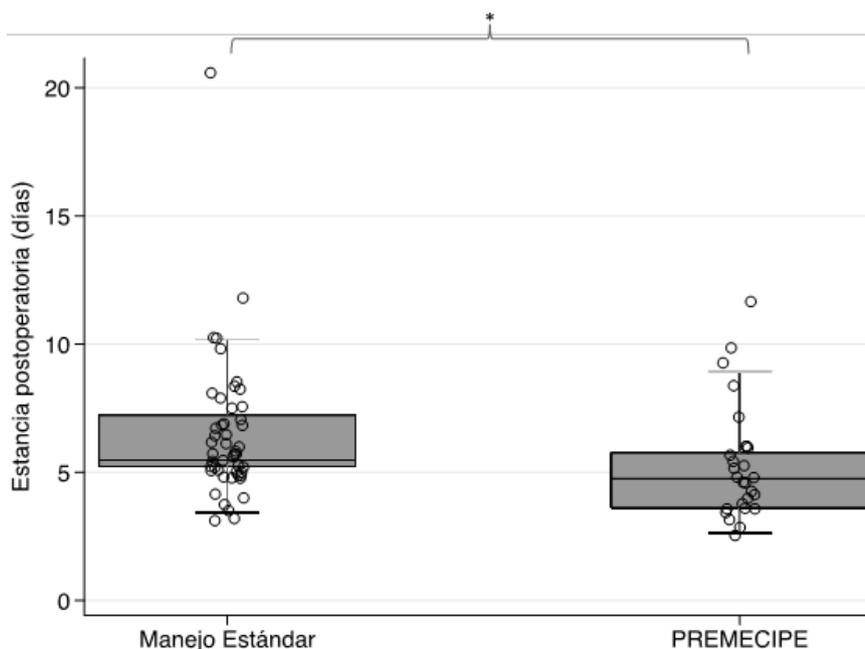
Estancia hospitalaria	ME (n = 48)	PREMECIPE (n= 27)	Total (n= 71)
Estancia hospitalaria, horas (promedio ± DE)	154,88 ± 66,20*	125,52 ± 51,37*	144,30 ± 62,54
Estancia hospitalaria, días (promedio ± DE)	6,45 ± 2,76*	5,22 ± 2,41*	6,01 ± 2,14
Estancia hospitalaria <7 días (n, %)	36 (75,0)	23 (85,2)	59 (78,7)
Número de complicaciones (promedio ± DE)	1,68 ± 0,47	1,85 ± 0,36	1,75 ± 0,44
Infección de sitio operatorio (n, %)	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (4,4)
Absceso (n, %)	9 (21,9)	4 (14,8)	13 (19,1)
Obstrucción (n, %)	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (4,4)
Reoperaciones (n, %)	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (4,9)
Reoperaciones antes del alta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reoperaciones < 30 días del alta	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (4,9)
Readmisiones (n, %)	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (4,9)

ME: manejo estándar
DE: desviación estándar
* p <0,005

DISCUSIÓN

El PREMECIPE, en niños con apendicitis complicada, se asoció a una reducción de la estancia postoperatoria de más de un día, independientemente del tipo de cirugía. Sin embargo, es importante precisar que cuando esta asociación se controló por edad y género, la misma se volvió marginalmente significativa. Esto sugiere que podríamos estar frente a un sesgo de confusión o que, a nuestro estudio le faltó potencia estadística para encontrar diferencias significativas favorables a la intervención de interés comparando niños de la misma edad y género.

Estos resultados en general se condicionan con lo reportado previamente en la literatura. Por ejemplo, Cervera-Ocaña &



* p = 0,038

Figura 1. Estancia hospitalaria postoperatoria de los pacientes de las cohortes expuestas a manejo estándar versus PREMECIPE.

Burgos-Chávez reportaron el año 2022 que las mujeres tienen un mayor riesgo de una hospitalización prolongada ⁽¹⁶⁾. Por su parte Vuagniaux A. *et al.* hallaron que el sexo masculino se relacionaba a una hospitalización más corta ⁽¹⁷⁾. Por el contrario, Zhang P. *et al.* ⁽¹⁸⁾, Galvao P. *et al.* ⁽¹⁹⁾ y Wise E. *et al.* ⁽²⁰⁾, en estudios realizados en China, Brasil y Estados Unidos, respectivamente, no reportaron diferencias significativas entre los tiempos de hospitalización atribuibles al género. A pesar de ello, sí se ha reportado que las mujeres experimentan una recuperación

anestésica más lenta y de menor calidad en los 3 días posteriores a la cirugía y la anestesia general, debido a las interacciones farmacológicas de las hormonas progesterona y estrógeno, lo cual explicaría nuestros hallazgos ⁽²¹⁾.

Tal como ha sido demostrado previamente, la implementación del protocolo ERAS en cirugía pediátrica, es decir el PREMECIPE, es segura y factible ^(5, 9, 22). De manera general, el PREMECIPE permite mejorar diferentes desenlaces quirúrgicos incluyendo la comodidad del paciente, la estancia posoperatoria, sin incrementar el

riesgo de complicaciones, readmisiones y reingresos ^(5, 9, 22). Sin embargo, hasta antes de nuestro estudio, no se sabía si los beneficios de implementar el protocolo ERAS se podían extender a pacientes pediátricos, de emergencia y más aun con apendicitis complicada. Previamente solo se había reportado la utilidad del protocolo ERAS en adultos con apendicitis complicadas, reportándose una incidencia significativamente mayor de complicaciones, estancia posoperatoria y readmisiones en las apendicitis complicadas que en las no complicadas ⁽¹⁴⁾. Dicho lo anterior, creemos relevante nuestro estudio, a pesar de que, no observamos mayores beneficios en términos de incidencia de complicaciones, reoperaciones y reingresos.

Según los resultados de nuestro estudio, la implementación del PREMECIPE comparado con el manejo estándar permite reducir la estancia posoperatoria significativamente, y en más de un día, con tasas similares de complicaciones, reoperaciones y reingresos. Estos resultados son similares a los observados en otros estudios ^(10, 22, 23), con la diferencia que ninguno de ellos es prospectivo y en pacientes con apendicitis complicadas, los estudios han sido retrospectivos o comparan una cohorte histórica con manejo estándar, y luego todos los cirujanos fueron entrenados para aplicar el ERAS. En nuestro estudio no hubo dicho sesgo de diseño.

En cuanto a los aspectos quirúrgicos del PREMECIPE, en nuestro estudio utilizamos el protocolo originalmente adaptado por Malpica *et al.* ⁽²⁴⁾ que, en su primera fase preoperatoria, incluye información, educación y asesoramiento, esta última a través de un díptico en lenguaje sencillo sobre el diagnóstico y las fases del protocolo. Esta fase es importante porque permite al cirujano aliarse con los padres y comunicar al paciente de qué se trata su enfermedad y los pasos a seguir en su recuperación, disminuyendo la incertidumbre, la negación y la falta de colaboración que afectan sustancialmente los desenlaces quirúrgicos con el manejo estándar. Adicionalmente en esta fase preoperatoria, con el PREMECIPE se busca optimizar la recuperación del paciente controlando los niveles de hemoglobina, prevenir la infección de sitio operatorio con profilaxis antimicrobiana y mantener

Tabla 3. Factores asociados al tiempo de hospitalización en días postoperatorios.

Factores asociados	RTI (IC95%)	RTIa (IC95%) ^a	RTIa (IC95%) ^b
PREMECIPE	0,81 (0,66 – 0,99)	0,81 (0,67 – 0,99)	0,82 (0,67 – 1,00)
Cirugía abierta	0,73 (0,54 – 0,98)	0,73 (0,54 – 0,99)	0,73 (0,54 – 0,99)
Edad	0,99 (0,96 – 1,02)	-	0,99 (0,97 – 1,03)
Género femenino	1,08 (0,89 – 1,30)	-	1,02 (0,84 – 1,26)
Diagnóstico postoperatorio	-	-	-
Per. generalizada	Referencia	-	-
Per. localizada	0,91 (0,75 – 1,11)	-	-
Plastrón	0,83 (0,58 – 1,18)	-	-

ME: manejo estándar, DE: desviación estándar, RTI: razón de tasas de incidencia, RTIa: razón de tasas de incidencia ajustada

^a Modelo de regresión de Poisson con la máxima bondad de ajuste

^b Modelo de regresión de Poisson sobre ajustado por tipo de cirugía, edad y género

la homeostasis controlando la euvolemia.

En nuestra experiencia, todas las intervenciones de la fase preoperatoria fueron factibles de aplicar en la emergencia como parte del acto quirúrgico, sin mayor resistencia de los pacientes. En la segunda fase transoperatoria, el protocolo permitió mejorar los desenlaces posoperatorios al prevenir la hipotermia intraoperatoria, evitar dejar drenajes en la cavidad peritoneal y pelvis, y retirar la sonda nasogástrica al finalizar la cirugía. Estas intervenciones por más mínimas que parezcan no solo fueron factibles de implementarse en el manejo de las apendicitis complicadas, además, permitieron prevenir eventos adversos de la cirugía en la práctica diaria.

Finalmente, en nuestra experiencia, en la fase posoperatoria, el protocolo PREMECIPE permitió mejorar los desenlaces posquirúrgicos al usar analgesia posoperatoria multimodal, iniciar tempranamente la vía oral y la movilización del paciente, suspender la hidratación endovenosa en el segundo día posoperatorio en ausencia de complicaciones, retirar precoz y progresivamente los drenes, controlar la hemoglobina, glicemia, electrolitos y proteína C reactiva en el primer día posoperatorio. Adicionalmente, este protocolo disminuyó la estancia posoperatoria al implementar criterios de alta mejorada y de auditoría, sin dejar de ofrecer una atención de calidad.

Cabe precisar que el estudio fue ejecutado durante la tercera ola de la COVID-19 en el Perú cuando las cirugías laparoscópicas recién volvían a practicarse luego que fueran suspendidas por el temor al contagio por aerosoles durante este tipo de cirugías. Esto es importante porque si bien originalmente los protocolos ERAS fueron validados en cirugías abiertas sus beneficios son más evidentes en cirugías laparoscópicas.

Una de las principales fortalezas de nuestro estudio es su carácter prospectivo, el mismo que nos permitió recolectar datos de calidad y prevenir sesgos de información. Adicionalmente, es importante destacar la rigurosidad del análisis estadístico el mismo que nos permitió controlar el sesgo de confusión y preservar la validez interna de nuestro estudio.

Otra fortaleza es que en el análisis de sensibilidad no se observaron diferencias sustanciales en nuestros resultados, cuando incluimos en la cohorte PREMECIPE a los pacientes que cumplieron con el 60-80% de las intervenciones.

Entre las limitaciones del estudio debemos destacar que tratándose de un estudio de cohortes no fue posible la asignación aleatoria a los grupos de estudio. Tampoco fue implementable el cegamiento, lo que limita la validez interna del estudio. Adicionalmente, una fuente de variabilidad no medida fue la participación mayoritaria de diferentes cirujanos en ambas cohortes. Esta es una limitación importante toda vez que idealmente los cirujanos debieron ser los mismos para los expuestos y no expuestos al PREMECIPE. Sin embargo, dado que fueron los cirujanos más experimentados quienes operaron a la mayoría de los no expuestos, es más probable que esta sea una fuente de error no diferencial que una fuente de error diferencial. Finalmente, es importante destacar como limitación del estudio que, a pesar de los resultados positivos del estudio, en nuestro modelo de regresión multivariado ajustado por edad y género, la asociación entre estancia posoperatoria y PREMECIPE se volvió marginalmente significativa. Esto significa que podríamos estar frente a un sesgo de confusión o que no tuvimos el poder de estudio suficiente para encontrar diferencias significativas a favor de nuestra intervención de interés. De ahí que se recomienda replicar el estudio con un mayor tamaño de muestra para verificar nuestros resultados.

En conclusión, El PREMECIPE puede reducir significativamente y en más de un día la estancia posoperatoria de los pacientes pediátricos con apendicitis complicadas. Sin embargo, en nuestro estudio, contrario a lo reportado en la literatura no se observaron mayores efectos en la incidencia de complicaciones, reoperaciones y ingresos. Debido a ello se recomienda replicar este estudio de manera multicéntrica en otros hospitales de Lima a fin de verificar nuestros resultados y evaluar su efecto más allá de la mejora de la estancia hospitalaria. Cabe resaltar que este estudio, a pesar de sus limitaciones, constituye un aporte significativo al conocimiento científico de la

utilidad de los protocolos ERAS en el manejo de pacientes pediátricos con apendicitis complicadas. Esto último es muy importante porque abre las puertas a probar su utilidad en patologías similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-17. DOI:10.1093/bja/78.5.606
2. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K *et al.* Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24(3):466-77. DOI:10.1016/j.clnu.2005.02.002
3. Peden CJ, Aggarwal G, Aitken RJ, Anderson ID, Bang Foss N, Cooper Z *et al.* Guidelines for Perioperative Care for Emergency Laparotomy Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: Part 1-Preoperative: Diagnosis, Rapid Assessment and Optimization. *World J Surg.* 2021;45(5):1272-90. DOI:10.1007/s00268-021-05994-9
4. Slany E, Ure BM, Reuter W. Surgery on the fast track—"fast track" concepts in abdominal/pediatric surgery and urology. *Versicherungsmedizin.* 2008;60(2):66-73.
5. Shin M, Wagner C, Prasad A, Barrette LX, Chorath K, Moreira A *et al.* Enhanced Recovery After Surgery for Pediatric Cleft Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Craniofac Surg.* 2022;33(6):1709-13. DOI:10.1097/SCS.0000000000000854
6. Freire Torres E. Revisión: Programas de Rehabilitación Multimodal para pacientes sometidos a resección segmentaria de colon y recto. *Rev Acircal.* 2018;5(1):12-8.
7. Do-Wyeld M, Cundy TP, Court-Kowalski S, Dandie L, Cooper C, Burgoyne L *et al.* Improving quality and efficiency of care for advanced appendicitis in children. *ANZ J Surg.* 2021;91(7-8):1497-503. DOI:10.1111/ans.16929
8. Trejo-Avila ME, Romero-Loera S, Cardenas-Lailson E, Blas-Franco M, Delano-Alonso R, Valenzuela-Salazar C *et al.* Enhanced recovery after surgery protocol allows ambulatory laparoscopic appendectomy in uncomplicated acute appendicitis: a prospective, randomized trial. *Surg Endosc.* 2019;33(2):429-36. DOI:10.1007/s00464-018-6315-9
9. Arena S, Di Fabrizio D, Impellizzeri P, Gandullia P, Mattioli G, Romeo C. Enhanced Recovery After Gastrointestinal Surgery (ERAS) in Pediatric Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(11):2976-88. DOI:10.1007/s11605-021-05053-7
10. Fanjul M, Perez L, Cerda J, Zornoza M, Rojo R, Simal I *et al.* Fast track protocol for children undergoing appendectomy. *Cir Pediatr.* 2015;28(4):177-83.
11. Sarda S, Short HL, Hockenberry JM, McCarthy I, Raval MV. Regional variation in rates of pediatric perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2017;52(9):1488-91. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2017.02.009
12. van Rossem CC, Bolmers MD, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA, Snapshot Appendicitis Collaborative Study G. Prospective nationwide outcome audit of surgery for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2016;103(1):144-51. DOI:10.1002/bjs.9964

13. Tiboni S, Bhangu A, Hall NJ, Paediatric Surgery Trainees Research N, the National Surgical Research C. Outcome of appendicectomy in children performed in paediatric surgery units compared with general surgery units. *Br J Surg*. 2014;101(6):707-14. DOI:10.1002/bjs.9455
14. Ruiz-Tovar J, Llaveró C, Pérez-López M, García-Marin A. Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol for acute complicated and uncomplicated appendicitis. *Tech Coloproctol*. 2021;25(9):1073-8. DOI:10.1007/s10151-021-02484-x
15. Quispe AM, Porta-Quinto T, Maita YA, Sedano CA. Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*. 2020;13(3):333-8. DOI:10.35434/rcmhnaaa.2020.133.751
16. Cervera-Ocaña RI, Burgos-Chávez OA. Factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria posterior a la apendicectomía laparoscópica. *Rev Colomb Cir*. 2023;38(1):121-7. DOI:10.30944/20117582.2211
17. Vuagniaux A, Gie O, Butti F, Marques-Vidal PM, Demartines N, Mantziari S. Preoperative Clinical Factors Associated with Short-Stay Laparoscopic Appendectomy. *World J Surg*. 2019;43(11):2771-8. DOI:10.1007/s00268-019-05115-7
18. Zhang P, Zhang Q, Zhao H, Li Y. Factors affecting the length of hospital stay after laparoscopic appendectomy: A single center study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243575. DOI:10.1371/journal.pone.0243575
19. do Amaral PC, Filho Ede M, Galvao TD, Junior EE, de Magalhaes Neto GE, Mascarenhas F *et al*. Factors leading to long-term hospitalization after laparoscopic appendectomy. *JLS*. 2006;10(3):355-8.
20. Wise ES, Gadowski SP, 2nd, Ilg AM, Bermudez C, Chan EW, Izmaylov ML *et al*. Independent Preoperative Predictors of Prolonged Length of Stay after Laparoscopic Appendectomy in Patients Over 30 Years of Age: Experience from a Single Institution. *Am Surg*. 2016;82(11):1092-7.
21. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):832-9. DOI: 10.1093/bja/aer094
22. Zhang A, Lu H, Chen F, Wu Y, Luo L, Sun S. Systematic review and meta-analysis of the effects of the perioperative enhanced recovery after surgery concept on the surgical treatment of acute appendicitis in children. *Transl Pediatr*. 2021;10(11):3034-45. DOI: 10.21037/tp-21-457
23. Kim WJ, Jin HY, Lee H, Bae JH, Koh W, Mun JY *et al*. Comparing the Postoperative Outcomes of Single-Incision Laparoscopic Appendectomy and Three Port Appendectomy With Enhanced Recovery After Surgery Protocol for Acute Appendicitis: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Coloproctol*. 2021;37(4):232-8. DOI: 10.3393/ac.2020.09.15
24. Malpica Quintero A, Jordán Alonso AD, Domínguez Suárez HP, Miranda Veitia V, Marrero Domínguez AD, Fernández Jorge J. Beneficios del preoperatorio con recuperación acelerada en pacientes operados de colon por cirugía electiva. *Rev Cubana Cir*. 2022;61(1):e1247.

Conocimientos, actitudes y prácticas sobre enfermedades zoonóticas en Chuquisaca, Bolivia

Zoonotic disease knowledge, attitudes, and practices in Chuquisaca, Bolivia

Dennis Méndez^{1,a}, Marcia Adler^{1,b}, Fabiana Marcela Pérez-Morales^{1,2,c}, Carlos F. Pinto^{1,d},
María Teresa Solís-Soto^{2,3,e}

¹ Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca. Sucre, Bolivia.

² OH TARGET Competence Center, Universidad San Francisco Xavier de Chuquisaca. Sucre, Bolivia.

³ Center for International Health, Ludwig Maximilian University Hospital. Munich, Germany.

^a Magister en ciencias, gestión en recursos naturales

^b Magister en ciencias, biodiversidad, ecología y evolución

^c Ingeniero en recursos naturales y licenciado en medicina veterinaria

^d Doctor, ecología y biología evolutiva

^e Doctor, investigación Médica-Salud Internacional

An Fac med. 2025;86(1):30-38./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29499>

Correspondencia:

Dennis Martín Méndez Heredia
mendez.dennis@usfx.bo

Recibido: 22 de noviembre 2024

Aprobado: 26 de febrero 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

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

Fuente de financiamiento: El proyecto forma parte del Programa: Conocimientos, Actitudes y Prácticas frente al Riesgo de Enfermedades Zoonóticas, Comercio y Consumo de Fauna Silvestre en América Latina (Estudio de Vida Silvestre CAP), financiado por el Ministerio Federal Alemán de Cooperación Económica y Desarrollo (BMZ) a través de la Alianza Internacional contra los Riesgos Sanitarios en el Comercio de Fauna Silvestre y coordinado por la GIZ (Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit).

Contribuciones de autoría: DM contribuyó en la curación de datos, la investigación, la administración de proyectos, supervisión, visualización de datos, redacción del borrador original, revisión y edición del artículo. FMP contribuyó en la curación de datos, análisis formal, investigación, administración de proyecto, supervisión, visualización de datos, redacción del borrador original, revisión y edición del artículo. MA contribuyó en la curación de datos, la investigación, la administración de proyectos, supervisión, visualización de datos, redacción del borrador original, revisión y edición del artículo. CP contribuyó con la curación de datos, análisis formal, investigación, supervisión, visualización, redacción del borrador original, revisión y edición del artículo. MTS contribuyó en la conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración de proyectos, con la provisión de recursos, la supervisión, visualización, redacción del borrador original, revisión y edición del artículo.

Citar como: Méndez D, Adler M, Pérez-Morales F, Pinto C, Solís-Soto M. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre enfermedades zoonóticas en Chuquisaca, Bolivia. An Fac med. 2025;86(1):30-38. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29499>

Resumen

Introducción. Alrededor del 60% de las enfermedades infecciosas emergentes son zoonóticas y provienen principalmente de la fauna silvestre. **Objetivo.** Identificar los conocimientos, actitudes y prácticas asociadas a riesgos de transmisión zoonótica en comunidades de un área urbana, rural y protegida. **Métodos.** Estudio trasversal en una muestra representativa estratificada por zonas (urbana, rural y área protegida) y grupos de edad. Se aplicó un cuestionario estandarizado en español y quechua, adaptado al contexto local, para explorar datos sociodemográficos, contacto con animales, actitudes hacia la fauna silvestre, su comercio y consumo, y conocimientos sobre enfermedades zoonóticas y fuentes de información. Los entrevistadores locales entrenados visitaron los hogares y registraron la información utilizando la aplicación ODK en tabletas electrónicas. Se describieron las frecuencias y se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar la distribución por zonas. **Resultados.** Participaron 922 personas. Las enfermedades más reconocidas fueron la rabia (57,3%), Chagas (36,1%) y fiebre amarilla (11,5%). Hubo un bajo porcentaje de formación en zoonosis: 8,9% (mayor en el área protegida, 13,5%). Así mismo, el 70,7% expresó preocupación por brotes zoonóticos, mientras que, el mismo porcentaje aseveró que la fauna silvestre debe protegerse, con diferencias significativas entre zonas de estudio. El 76,4% reportó contacto con animales, el 62,5% manipuló animales sacrificados y sus partes; el 35,2% señaló cerca los alimentos; y, el 13,3% reportó consumo o venta de animales muertos por causas desconocidas. **Conclusiones.** Se identificaron bajos niveles de conocimiento sobre zoonosis, así como percepciones y prácticas de alto riesgo zoonótico en las interacciones entre humanos y animales, con diferencias significativas según el área de residencia.

Palabras clave: Zoonosis; Crianza de Animales Domésticos; Animales Salvajes; Vínculo Ser Humano-Animal; Bolivia (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. About 60% of emerging infectious diseases are zoonotic, originating mainly from wildlife. **Objective.** To identify knowledge, attitudes, and practices associated with zoonotic transmission risks in communities in urban, rural, and protected areas to prevent potential zoonotic outbreaks. **Methods.** Cross-sectional study in a representative sample stratified by zones (urban, rural and protected areas) and age groups. A standardized questionnaire in Spanish and Quechua, adapted to the local context, was applied to explore sociodemographic data, contact with animals, attitudes towards wildlife, their trade and consumption, and knowledge about zoonotic diseases and sources of information. Trained local interviewers visited households and recorded information using the ODK application on electronic tablets. Frequencies were described and the chi-square test was used to compare the distribution by area. **Results.** A total of 922 people participated. Rabies was recognized in the highest percentage (57.3%), Chagas disease (36.1%) and yellow fever (11.5%). Few participants had previous training on zoonosis (8.9%), the majority in the protected area (13.5%). There was concern about zoonosis outbreaks (70.7%), and (70.7%) indicated that wild animals should be protected, significantly different between study areas. (76.4%) have close contact with animals; (62.5%) handle some of them freshly slaughtered; (35.2%) noted the presence of animal feces in or near food; (13.3%) indicated selling, ingesting or sharing dead animals collected from animals. **Conclusions.** Low knowledge, perceptions, and practices of high zoonotic risk in human-animal interactions were identified, significantly different between areas of residence.

Keywords: Zoonoses; Animal Feed; Animals, Wild; Bonding, Human-Pet; Bolivia (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las zoonosis son enfermedades transmitidas de forma natural de los vertebrados a humanos. Las zoonosis son un grave problema de salud pública y de la sanidad animal en el mundo ^(1,2). Estas son transmitidas por contacto directo con animales domésticos (animales de granja y mascotas) o silvestres (que viven de forma natural en libertad, sin manejo generacional), o indirectamente mediante vectores, ambiente o alimentos contaminados ⁽²⁾. Más del 60% de los patógenos humanos son de origen zoonótico, alrededor del 25% proviene de animales domésticos y el 75% de la fauna silvestre ⁽²⁻⁴⁾.

El riesgo de zoonosis está influenciado por los conocimientos, actitudes y prácticas (CAP) relacionadas con la interacción y el contacto directo entre humanos y animales, así como con sus productos y subproductos durante las actividades comerciales, de consumo y de uso tradicional ⁽⁴⁻⁷⁾. Asimismo, la falta de acceso a servicios básicos, la pobreza y los bajos niveles de educación son considerados factores de riesgo que favorecen la transmisión de enfermedades zoonóticas u otras infecciones comunes en los países Latinoamericanos ^(8,9). En el 2022, la pobreza en América Latina afectó al 26,1% de la población en zonas urbanas y 41,0% en rurales. Mientras que en Bolivia durante el 2021, la población afectada fue del 66,1% (23,3% urbana y 42,8% rural) ⁽⁹⁾. Las zoonosis más comunes en América Latina son la brucelosis, campilobacter, anthrax, clamidiosis aviar, colibacilosis, cryptococcosis, dermatofitosis, tuberculosis, leptospirosis, listeriosis, salmonelosis, rabia, Chagas, cisticercosis, fasciolosis, hidatosis, leishmaniasis, toxoplasmosis, triquinosis, Tungiasis (Nigua) ^(10,11).

Estudios de CAP en China, África e Irán identificaron actitudes y prácticas de riesgo para la transmisión de zoonosis ⁽⁴⁻⁷⁾. Este tipo de estudios son herramientas útiles para diagnosticar riesgos para la salud e identificar oportunidades de cambio de comportamiento orientados a la prevención. Sin embargo, en Bolivia no se han realizado estudios de CAP frente al riesgo de zoonosis; la información existente es limitada con enfoques específicos sobre algunas zoonosis ^(12,13), por lo cual, se considera oportuno realizar estudios de CAP sobre las estrategias de prevención adaptadas al contexto local.

Nuestro estudio tuvo como objetivo identificar los CAP respecto a los riesgos de enfermedades zoonóticas en comunidades urbanas, rurales y dentro de un área protegida en el municipio de Presto, Bolivia. Este estudio proporcionará información para fortalecer los programas de salud, considerando la interacción entre las personas, los animales y el medio ambiente, reduciendo el riesgo de transmisión de enfermedades zoonóticas a través de la mejora de las medidas de prevención.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

Se realizó un estudio trasversal entre agosto de 2022 y diciembre de 2023 en el municipio de Presto, Chuquisaca-Bolivia, que tiene una superficie aproximada de 1443,8 km² y una población estimada de 12 385 habitantes ⁽¹⁴⁾, distribuidos en comunidades ubicadas en un área urbana (centro urbano con más de 2000 habitantes), rural (centros poblados con menos de 2000 habitantes), y en el área protegida (Figura 1). Esta última, área de conservación cultural y ambiental, administrada por el gobierno nacional donde habitan animales silvestres y personas, cada comunidad tiene menos de 2000 personas ^(15,16). El municipio agrupa a 36 comunidades (1 urbana, 26 rurales y 9 dentro del área protegida) cuya población habla principalmente quechua ^(14,17). El Área Natural de Manejo Integrado (ANMI) «El Palmar» es una de las nueve áreas protegidas de Chuquisaca ⁽¹⁸⁾; fue fundada como ANMI por el gobierno nacional en 1997, lo que permite el establecimiento de comunidades y el desarrollo rural sostenible en el marco de la conservación de la biodiversidad ⁽¹⁶⁾.

El ANMI «El Palmar» tiene 594,8 km² ocupa valles secos mesotérmicos con bosques húmedos de montaña y valles semiáridos. En esta área se han registrado varias especies de fauna silvestre: 173 especies de vertebrados, 30 mamíferos grandes y medianos, 115 especies de aves, 17 especies de reptiles, 6 especies de anfibios y 3 especies de peces ^(16,19). También habitan tres especies amenazadas de interés como el oso andino o Jucumari (*Tremarctos ornatus*) y dos especies de aves, el guacamayo frente roja (*Ara rubrogenes*) y el cóndor andino (*Vultur gryphus*) ^(16,20).

Por otro lado, las comunidades rurales y urbanas ocupan 849 km² fuera del área protegida, con uso del suelo para agricultura, cría de animales de granja y monocultivos de pino y eucalipto ^(17,21).

Población de estudio y muestra

La población de estudio fueron los hogares del municipio de Presto, considerando ocho comunidades seleccionadas aleatoriamente de un total de 36. Una comunidad en el área urbana (Presto), dos en el área rural (Tomoroco y Pasopaya), y cinco en el área protegida (Aramasi, Loman, Rodeo El Palmar, Molani, Joya Charal). Excluimos del marco muestral a comunidades que eran de difícil acceso geográfico ^(14,16).

Para cada comunidad, se realizó un muestreo aleatorio de manzanos (zonas que agrupan varias viviendas delimitadas por calles), y en cada manzano se incluyeron todas las viviendas. En cada hogar fueron entrevistadas todas las personas de 10 años o más. Se utilizó el programa StatCalc de Epi Info™ Versión 7.2 para el cálculo del tamaño muestral, tomando en cuenta los criterios para encuestas poblacionales y estudios descriptivos recomendados en estudios previos ⁽²²⁾. Se consideró una frecuencia esperada de 50% (máxima proporción posible para las principales variables categóricas de estudio), margen de error para proporciones de 5%, ajustando para el tamaño poblacional. Se calculó un tamaño muestral de 300 personas por cada área de estudio (urbano, rural, área protegida), haciendo un total de 900 personas.

Definición de instrumentos y variables

Para medir los conocimientos, actitudes y prácticas sobre riesgo zoonótico por actividades de comercio y consumo de fauna silvestre, adaptamos encuestas de un estudio realizado en China en usuarios adultos de internet de ≥ 18 años y residentes de tres provincias: Yunnan, Guangxi y Guangdong; y de otro, realizado en África en vendedores, carniceros, responsables de mercados, limpiadores, cazadores, intermediarios/transportistas y pacientes de hospitales de tres localidades: Meyomessala, Sangmelima y Ebolowa ^(6,7). Debido a la ausencia de un instrumento validado para Bolivia, el cuestionario fue traducido al español y

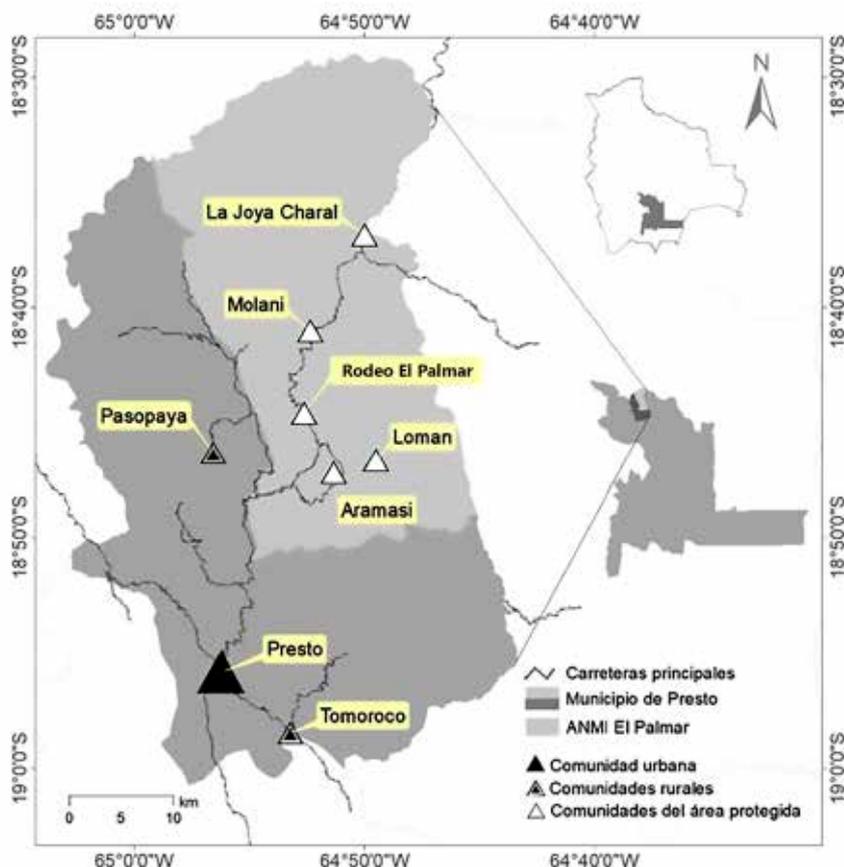


Figura 1. Municipio de Presto, Bolivia. Se señalan las comunidades donde se realizó el estudio.

quechua, y fue adaptado al contexto local (Material Suplementario 1).

La encuesta fue administrada en los hogares por encuestadores locales capacitados. La información fue registrada directamente en tabletas electrónicas utilizando la aplicación ODK (23). La encuesta estuvo disponible en español y quechua, utilizando el idioma preferido de los participantes. La encuesta incluyó seis secciones: (1) demografía; (2) educación y trabajo; (3) historial de salud; (4) experiencia de contacto con animales; (5) actitudes hacia la vida silvestre, su comercio y consumo; y (6) conocimiento sobre enfermedades zoonóticas y fuentes de información. El cuestionario constaba de 96 preguntas e incluía varios formatos de respuesta, incluyendo dicotómico, opción múltiple, abierto y escala Likert (sí, no sé, no). El tiempo aproximado para completar la encuesta fue de 60 minutos.

Los datos sociodemográficos incluyeron edad (categorizada en ≤ 18 ; 19-39;

40-59 >60 años), sexo (masculino, femenino), nivel educativo (ninguno, primario y, secundario o superior), identificación con algún grupo étnico (sí, no), identificación con alguna religión (sí, no), trabajo actual (sí, no), tiempo de residencia en la comunidad (≤ 10 , > 10 años). El ingreso mensual se exploró como variable continua, y fue categorizada en base al salario mínimo nacional (SMN) en Bolivia para 2022 (\leq USD 350: menos del SMN, y $>$ USD 350: más del SMN). Por último, se consideró la atención sanitaria a la que acuden las personas cuando están enfermas (sólo medicina convencional: hospital, atención primaria; sólo medicina tradicional: curanderos tradicionales y medicina herbolaria; y tanto medicina convencional como tradicional).

Para los conocimientos sobre las enfermedades zoonóticas se utilizaron 21 preguntas, considerando las siguientes variables: formación previa en zoonosis

(sí, no); probabilidad de transmisión de una enfermedad de los animales a las personas (sí: creo que sí/estoy seguro de que sí; no: creo que no/ciertamente no; y “no lo sé”); probabilidad de transmisión de enfermedades por el comercio de animales silvestres (sí: creo que sí/estoy seguro de que sí; no: creo que no/ciertamente no; y “no lo sé”); y el reconocimiento de las enfermedades zoonóticas (sí o no a las siguientes enfermedades: rabia, enfermedad de Chagas, fiebre amarilla, infección por hantavirus, Covid-19, chikungunya, tuberculosis, brucelosis, salmonelosis, leptospirosis).

Para las actitudes hacia la fauna silvestre, comercio y consumo se utilizaron 21 preguntas que consistieron en una serie de afirmaciones para medir las actitudes relativas a la preocupación por los brotes de enfermedades zoonóticas y las percepciones hacia los animales silvestres, comercio y consumo. Todas las respuestas consideraban tres categorías (sí, no sé y no), y posteriormente, fueron recategorizadas en sí y no/no sé.

Las prácticas relacionadas con el riesgo de enfermedades zoonóticas fueron exploradas, a través de 24 preguntas. Se consultaron por las siguientes prácticas durante los últimos 12 meses: tenencia de animales como mascotas; cría de animales; presencia de heces de animales en la comida o cerca de ella; manipulación de animales o de partes de éstos recién sacrificados; consumo fresco de animales o de sus órganos; vender, comer o compartir animales muertos recogidos; morder o arañar; y cazar o atrapar un animal. Cada pregunta se formuló de forma dicotómica (sí, no). Si la respuesta era positiva, el participante especificó el tipo de animal.

Según la biodiversidad local, los animales fueron clasificados en tres grupos: animales de granja (caballos, aves, cerdos, vacas, abejas), compañía (perros, gatos) y silvestres (roedores silvestres, conejos, aves silvestres, carnívoros, osos hormigueros, tatús, ciervos, pecaríes, iguanas, anfibios y peces).

Además, se preguntó dónde se obtiene la carne animal para el consumo (mercados locales, supermercados/carnicerías,

ferias libres, almacenes/tiendas, y autoabastecimiento o de familiares); las condiciones de venta (animal vivo, muerto de cuerpo entero y muerto desmembrado (en partes); y si el participante produce o aplica alguna sustancia medicinal a partir de animales silvestres (sí, no).

Análisis de datos

Recogimos la información en línea en Microsoft Excel a través del programa ODK⁽²³⁾. Analizamos los datos con el programa IBM SPSS Statistics, versión 29.0 (IBM Corp., 2022). Reportamos los valores absolutos y relativos de cada variable, utilizamos la prueba de Chi-cuadrado bilateral para comparar la distribución de los CAP según las áreas de estudio (comunidades del área urbana, rural y área protegida ANMI "El Palmar").

Consideraciones éticas

El estudio siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos. La propuesta de estudio fue aprobada por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba (Bolivia). También solicitamos permiso a las autoridades locales y al Servicio Nacional de Áreas Protegidas (SERNAP) de Presto. Cada participante fue contextualizado sobre los objetivos y procedimientos del estudio antes de la firma del consentimiento informado. En el caso de los menores de edad, se solicitó el consentimiento escrito de los padres y el asentimiento de los participantes. La encuesta fue anónima. Siempre se respetó la participación voluntaria en el estudio.

RESULTADOS

En la encuesta participaron 922 personas, en su mayoría mujeres (57,6%). El 66,6% tuvo de 19 a 60 años, el 42,4% tuvo educación primaria y el 85,3% tuvo más de 10 años en la comunidad. Un 90% se identificó como indígena (la mayoría en el área protegida), 80% desempleado y 90% con ingresos <350 USD/mes. El 76,3% usaba medicina convencional y 20,9% combinaba medicina tradicional y convencional. Había menos escolarización en el área rural y mayor identificación religiosa en el área urbana (Tabla 1).

Conocimientos sobre enfermedades zoonóticas

Sólo el 8,9% recibió formación sobre zoonosis (Tabla 2), el 60,4% consideró

Tabla 1. Información sociodemográfica de la población estudiada por zonas.

Variable	Total (N = 922) n (%)	Urbana (n = 300) n (%)	Rural (n = 304) n (%)	Área protegida (n = 318) n (%)	Valor de p ^a
Edad (años)					
< 18	306 (33,4)	100 (33,3)	101 (33,3)	101 (32,2)	0,330
19- 39	166 (18,1)	58 (19,3)	45 (14,9)	67 (21,3)	
40- 59	137 (14,9)	41 (13,7)	55 (18,2)	41 (13,1)	
≥ 60	308 (33,6)	101 (33,7)	102 (33,7)	105 (33,4)	
Género					0,181
Masculino	391 (42,4)	115 (38,3)	131 (43,1)	145 (45,6)	
Femenino	531 (57,6)	185 (61,7)	173 (56,9)	173 (54,4)	
Nivel de escolaridad					< 0,001
Ninguno	254 (27,8)	81 (27,0)	97 (32,3)	76 (24,1)	
Primaria	388 (42,4)	104 (34,7)	95 (31,7)	189 (60,0)	
≥ Secundaria	273 (29,8)	115 (38,3)	108 (36,0)	50 (15,9)	
Ingresos/mes (USD)					< 0,001
≤ 350	830 (90,0)	254 (84,7)	275 (90,5)	301 (94,7)	
> 350	92 (10,0)	46 (15,3)	29 (9,5)	17 (5,3)	
Tiempo de residencia en comunidad (años)					< 0,001
≤ 10	135 (14,7)	92 (30,8)	24 (7,9)	19 (6,0)	
> 10	786 (85,3)	207 (69,2)	280 (92,1)	299 (94,0)	
Identificación con grupos étnicos- Sí (Quechua)	828 (90,0)	295 (98,3)	215 (71,2)	318 (100)	< 0,001
Identificación con alguna religión – Sí	782 (84,9)	289 (96,3)	201 (66,3)	292 (91,8)	< 0,001
Trabajo actual – Sí	184 (20,0)	69 (23,0)	75 (24,7)	40 (12,6)	< 0,001
Atención médica					< 0,001
Solo medicina convencional	694 (76,3)	283 (96,9)	170 (56,1)	241 (76,8)	
Solo curanderos/medicina tradicional	25 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,3)	24 (7,6)	
Convencional – medicina tradicional	190 (20,9)	9 (3,1)	132 (43,6)	49 (15,6)	

^a Prueba Chi-cuadrado

Tabla 2. Conocimiento sobre las zoonosis en la población estudiada.

Variable	Total (N = 922) n (%)	Urbana (n = 299) n (%)	Rural (n = 304) n (%)	Área protegida (n = 318) n (%)	Valor de p ^a
Formación previa en zoonosis- Sí	82 (8,9)	13 (4,3)	26 (8,6)	43 (13,5)	< 0,001
Probabilidad de transmisión de enfermedades entre humanos y animales					
No	158 (17,1)	60 (20,0)	81 (26,6)	17 (5,3)	
Sí	557 (60,4)	200 (66,7)	106 (34,9)	251 (78,9)	< 0,001
No sé	207 (22,5)	40 (13,3)	117 (38,5)	50 (15,7)	
Probabilidad de transmisión de enfermedades por el comercio de animales silvestres					
No	139 (19,6)	53 (22,4)	73 (27,4)	13 (6,3)	
Sí	324 (45,8)	137 (57,8)	63 (23,7)	124 (60,5)	< 0,001
No sé	245 (34,6)	47 (19,8)	130 (48,9)	68 (33,2)	
Reconocimiento de enfermedades específicas como zoonosis					
Rabia	530 (57,3)	151 (50,3)	177 (58,2)	202 (63,5)	0,004
Enfermedad de Chagas	333 (36,1)	54 (18,0)	86 (28,3)	193 (60,7)	< 0,001
Fiebre amarilla	106 (11,5)	8 (2,7)	67 (22,0)	31 (9,7)	< 0,001
Hantavirus	79 (8,6)	52 (17,3)	26 (8,6)	1 (0,3)	< 0,001
Covid-19	75 (8,1)	36 (12,0)	29 (9,5)	10 (3,1)	< 0,001
Chikungunya	25 (2,7)	14 (4,7)	10 (3,3)	1 (0,3)	0,003
Tuberculosis	22 (2,4)	0 (0,0)	20 (6,6)	2 (0,6)	< 0,001
Brucelosis	17 (1,8)	1 (0,3)	16 (5,3)	0 (0,0)	< 0,001
Salmonelosis	17 (1,8)	7 (2,3)	8 (2,6)	2 (0,6)	0,133
Leptospirosis	7 (0,8)	0 (0,0)	7 (2,3)	0 (0,0)	< 0,001
Todo	21 (2,3)	0 (0,0)	21 (6,9)	0 (0,0)	< 0,001

^a Prueba Chi-cuadrado

probable la transmisión del animal al humano y el 45,8% la atribuyó al comercio de animales silvestres, con porcentajes más elevados en el área protegida.

Actitudes respecto a la interacción con animales silvestres

El 70,7% mostró preocupación por brotes zoonóticos (Tabla 3), esta proporción fue menor en el área rural (26,6%) que en la urbana (97,7%) y el área pro-

tegida (87,4%). En esta última, el 84,6% considera a los animales silvestres como dañinos, pero el 85,8% apoya su protección. Un 67,9% rechaza su venta y consumo, aunque el 48,7% lo acepta para medicina tradicional, cosmética o salud.

Prácticas relacionadas con el contacto entre humanos y animales

Las principales interacciones humano-animal incluyen crianza (76,4%), tenencia

(75,2%) y sacrificio (62,5%) (Tabla 4). Con los animales de granja la interacción más frecuente fue el sacrificio (43,4%) y consumo fresco (14,8%); con las mascotas fue las mordeduras/arañazos (13,8%); y con los animales silvestres, la caza (17,2%). Un 35,2% observó heces en sus alimentos o cerca (29,5% de granja, 6,9% mascotas, 2,0% silvestres), y el 13,3% consumió o vendió animales muertos por causas desconocidas en el último año.

Tabla 3. Actitudes respecto a la interacción con animales silvestres y su uso.

Actitudes	Tota l (N = 922)	Urbana (n = 299)	Rural (n = 304)	Área protegida (n = 318)	Valor de p ^a
Preocupación por los brotes de enfermedades zoonóticas	652 (70,7)	293 (97,7)	81 (26,6)	278 (87,4)	< 0,001
Los animales silvestres deben ser protegidos de las personas	652 (70,7)	236 (78,7)	143 (47,0)	273 (85,8)	< 0,001
Los animales silvestres son dañinos para las personas	641 (69,5)	163 (54,3)	209 (68,8)	269 (84,6)	< 0,001
Los animales silvestres no deben ser vendidos ni consumidos	548 (59,4)	186 (62,0)	146 (48,0)	216 (67,9)	< 0,001
Los animales silvestres generan beneficios para las personas	360 (39,0)	122 (40,7)	113 (37,2)	125 (39,3)	0,674
Se permite el consumo de animales silvestres para la medicina tradicional, la cosmética o su uso en salud	249 (27,0)	10 (3,3)	84 (27,6)	155 (48,7)	< 0,001

Presentamos las frecuencias absolutas y relativas de respuestas afirmativas.

^a Prueba Chi-Cuadrado

Tabla 4. Contacto humano-animal y prácticas relacionadas en los últimos 12 meses.

Tipo de contacto	Cualquier animal	Animales domésticos (Granja) ^a	Animales domésticos (Mascotas) ^b	Animales silvestres ^c
Crianza de animales	704 (76,4)	612 (66,4)	616 (66,8)	21 (2,3)
Mascotas	693 (75,2)	145 (15,7)	656 (71,1)	1 (0,1)
Manipulación de animales o parte de estos recientemente sacrificados	576 (62,5)	400 (43,4)	3 (0,3)	3 (0,3)
Heces de animales sobre o cerca de alimentos	325 (35,2)	272 (29,5)	64 (6,9)	18 (2,0)
Cazado o atrapado un animal	237 (25,7)	68 (7,4)	2 (0,2)	152 (16,5)
Mordido o arañado	159 (17,2)	25 (2,7)	127 (13,8)	0 (0,0)
Consumo fresco de animales o de sus órganos	137 (14,9)	136(14,8)	0 (0,0)	3 (0,3)
Animales muertos por causa desconocida vendidos, comidos o compartidos	123 (13,3)	123 (13,3)	0 0,0)	0 (0,0)

Presentamos las frecuencias absolutas y relativas de respuestas afirmativas

^a Incluye: Caballo, mulas, aves de corral, cabras, ovejas, cerdos, ganado vacuno, insectos (abejas)

^b Incluye: Perros y gatos

^c Incluye: roedores silvestres, conejos, aves silvestres, carnívoros, osos hormigueros, tatúses, venados, pecaríes, iguanas, anfibios y peces.

Las áreas (rural, urbana y protegida) difieren en la compra de carne y condiciones de venta (Tabla 5). En el área protegida predomina el autoabastecimiento y la venta de animales vivos. Casi todos usan sustancias medicinales provenientes de fauna silvestre, con mayor frecuencia en zonas rurales que en urbanas o el área protegida.

DISCUSIÓN

En Presto, solo el 8,9% recibió formación en zoonosis, y el reconocimiento de

enfermedades prevalentes y más mencionadas por los participantes —como rabia, Chagas y fiebre amarilla— fue limitado pese a campañas de prevención^(24,25). Esto aumenta la necesidad de reforzar los programas educativos y las acciones de prevención, haciendo hincapié en la relación hombre-animal-ambiente^(26,27). Por otro lado, se identificaron contradicciones entre algunas actitudes sobre la protección, el uso y el consumo de animales silvestres, y prácticas que incrementan el riesgo de zoonosis. Estudios previos so-

bre CAP en África^(4,28) y América Latina⁽⁸⁾ muestran bajos niveles de conocimiento sobre los riesgos de transmisión zoonótica en personas en estrecho contacto con animales de granja, mascotas, y en menor medida, animales silvestres.

Nuestro estudio revela que seis de diez participantes cree posible la transmisión de enfermedades de animales a humanos. Estudios en África, América, Asia, Europa muestran baja percepción de riesgo zoonótico en personas en contacto con productos animales en mercados de fauna

Tabla 5. Lugares y condiciones de venta de carne animal.

Variable	Total (N = 922) n (%)	Urbana (n = 299) n (%)	Rural (n = 304) n (%)	Área protegida (n = 318) n (%)	Valor de p ^a
Lugar de venta					
Almacenes o tiendas	515 (55,9)	230 (76,7)	68 (22,4)	217 (68,2)	< 0,001
Mercado local	422 (45,8)	68 (22,7)	260 (85,5)	94 (29,6)	< 0,001
Ferias libres	317 (34,4)	6 (2,0)	299 (98,4)	12 (3,8)	< 0,001
Supermercado o carnicerías	52 (5,6)	5 (1,7)	42 (13,8)	5 (1,6)	< 0,001
Autoabastecimiento o suministro por parte de familiares	11 (1,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	10 (3,1)	< 0,001
Condiciones de venta					
Muerto, desmembrado (en partes)	640 (69,4)	295 (98,3)	267 (87,8)	78 (24,5)	< 0,001
Vivo	135 (14,6)	3 (1,0)	10 (3,3)	122 (38,4)	< 0,001
Elaborar o aplicar cualquier sustancia medicinal a partir de animales silvestres	64 (6,9)	14 (4,7)	30 (9,9)	20 (6,3)	0,036
Muerto, cuerpo entero	19 (2,1)	1 (0,3)	5 (1,6)	13 (4,1)	0,004

^a Prueba Chi-cuadrado

silvestre^(7,29). Otro estudio reveló que los criadores de cerdos reconocían el riesgo de zoonosis, pero desconocían los mecanismos de transmisión de las enfermedades causadas por estos⁽³⁰⁾. Por otra parte, se ha encontrado asociación entre el escaso conocimiento en zoonosis con un bajo nivel educativo⁽³¹⁾. En nuestra investigación, el 27,8% no tenía estudios formales y el 42,4% tenía estudios primarios, lo que pudo influir en los resultados. Encontramos que la educación sobre fauna silvestre y zoonosis fue mayor en el área protegida que en las otras zonas estudiadas, lo cual se explicaría por iniciativas gubernamentales y externas⁽¹⁶⁾. Palomares et al.⁽⁸⁾ identificaron deficiencias en conocimientos, comunicación, percepción y prevención de zoonosis en áreas rurales de América Latina. De manera similar, nuestro estudio mostró menor conocimiento en el área rural en comparación con el área urbana y protegida, por lo que resaltamos la necesidad de más estudios locales, que exploren estas diferencias.

El 70,7% de los residentes de Presto refiere preocupación por brotes zoonóticos. Esto es consistente con estudios previos^(8,32,33), donde se destaca la vulnerabilidad de América Latina por las condiciones propicias para la transmisión de enfermedades como rabia, brucelosis, leptospirosis, cisticercosis y tuberculosis. En respuesta, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, originariamente OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) trabajan en fortalecer la cooperación interinstitucional para mitigar zoonosis y prevenir brotes pandémicos⁽³²⁾. Se hace necesario el monitoreo y análisis de las zoonosis locales y regionales, además de su impacto en la economía, salud humana-animal y ambiental.

Nuestro estudio muestra actitudes contradictorias sobre la fauna silvestre, por un lado, el 70,7% apoyan su protección, mientras que el 69,5% la consideran perjudicial. Esta percepción negativa podría deberse al impacto desfavorable sobre la agricultura y la ganadería. Investigaciones previas han relacionado estos

conflictos con la transformación de las tierras en zonas productivas^(29,34). En Presto, comunicaciones personales reportaron impacto negativo en el ganado, originados por el oso andino (*Tremarctos ornatus*), puma (*Puma concolor*), cóndor (*Vultur gryphus*) y zorros (*Cerdocyon thous*, *Pseudalopex gymnocercus*), así como daños a los cultivos producidos por el cerdo silvestre (*Tayasu tajacu*) y guacamayo frente roja (*Ara rubrogenys*)⁽¹⁶⁾. Estudios previos en otras áreas de conservación documentaron situaciones similares^(35,36).

En nuestro estudio el 39,0% del total de los encuestados considera que los animales silvestres benefician a las personas, sin presentar diferencias significativas entre áreas de estudio (área urbana 40,7%, área protegida 39,3% y área rural 37,2%). Además, de los encuestados el 59,4% rechaza la venta y consumo de animales silvestres, con un porcentaje significativamente más bajo en el área rural (48%). Si bien distintos estudios promueven actitudes positivas hacia la vida silvestre, resaltando beneficios culturales, tradicionales y turísticos promovidos principalmente por instituciones^(19,37), en nuestro contexto aun hace falta fortalecer este proceso para potenciar los beneficios actuales y potenciales en distintos niveles (e.g. salud humana, ambiental, ecosistema). Así mismo, los esfuerzos actuales se centran más en las áreas protegidas que en áreas rurales adyacentes, lo que explicaría que en estas áreas la población aún no se encuentra sensibilizada sobre el comercio y consumo de vida silvestre.

Por otra parte, Overgaauw et al.⁽³⁸⁾ detectaron *Toxocara*, *Giardia* y *Cryptosporidium* sp. en heces y pelo de mascotas, además de prácticas que favorecen la transmisión de zoonosis en el hogar⁽³⁹⁾. Otros estudios reportaron riesgos por transmisión aérea, contacto con orina (leptospirosis) e ingestión fecal-oral (salmonelosis y campilobacteriosis). En nuestro estudio, el 35,2% reportó heces de animales cerca de alimentos, principalmente de granja, seguidos de mascotas y silvestres. Esto podría deberse a prácticas donde los animales de granja deambulan de día y se resguardan de noche, mientras que las mascotas viven cerca de las viviendas, aumentando el riesgo de zoonosis como bacteriosis, micosis, clamidiasis, rickettsiosis, virosis y parasitosis^(40,41).

Penakalapati et al.⁽⁴²⁾ encontraron que, en países de ingresos bajos y medianos, los animales de granja contaminan más alimentos y agua que las mascotas, facilitando la transmisión zoonótica. Es crucial diseñar intervenciones que consideren factores socioculturales para reducir estos riesgos y mejorar la salud comunitaria.

Este es el primer estudio en Chuquisaca, Bolivia que reporta los CAP sobre las zoonosis, comparando tres áreas de interés (urbana, rural y área protegida). Esta investigación servirá como punto de referencia para futuras intervenciones en manejo, estudios y prevención de riesgos zoonóticos, considerando las particularidades de cada área y su relación con la fauna doméstica y silvestre.

Nuestra investigación presenta algunas limitaciones. Si bien empleamos instrumentos utilizados en estudios previos, estos no han sido validados específicamente para Bolivia, lo que podría afectar la contextualización de ciertas preguntas. Además, la muestra podría no representar adecuadamente a las comunidades más aisladas, como aquellas en áreas rurales y protegidas, lo que podría llevar a una sobreestimación del conocimiento sobre zoonosis y una subestimación de las prácticas de riesgo, dado el mayor contacto con animales domésticos y silvestres en esas regiones. Por ello, recomendamos no extrapolar las conclusiones más allá de la zona geográfica estudiada. Asimismo, la agrupación de los participantes en cuatro rangos de edad dentro del análisis general podría haber influido en los resultados, ya que estos grupos pueden diferir en conocimientos y experiencia en el contexto del estudio. Las diferencias en conocimientos, actitudes y prácticas entre las zonas evaluadas subrayan la necesidad de intervenciones sanitarias e investigaciones integrales en la interfaz animal-humano-ambiente, considerando las particularidades locales y respetando la cultura y las tradiciones⁽²⁹⁾.

En conclusión, nuestro estudio reveló un bajo nivel de conocimientos sobre las zoonosis, un escaso reconocimiento de las enfermedades zoonóticas prevalentes y prácticas de riesgo. Esto constituye una referencia para diseñar estrategias de prevención adaptadas al contexto local.

Es fundamental profundizar en el estudio del uso, consumo y comercio de animales domésticos y silvestres para identificar riesgos zoonóticos específicos y su relación con la conservación de la biodiversidad. También es necesario analizar la normativa existente, su aplicación, control y reforzar las estrategias educativas relacionadas con el conocimiento de los animales de granja, mascotas y silvestres, para mitigar los conflictos y reducir el riesgo de enfermedades zoonóticas mediante actividades de prevención.

AGRADECIMIENTOS

A las comunidades del Municipio de Presto por su participación, así como el apoyo de las autoridades del Gobierno Municipal Autónomo de Presto, autoridades educativas y de salud locales, "ANMI El Palmar" - Área de Manejo Natural Integrado del Servicio Nacional de Áreas Protegidas, y al Comité Cívico del Municipio de Presto. Igualmente se agradece el apoyo brindado por el proyecto Bol:01 de la Universidad de Uppsala.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haider N, Rothman-Ostrow P, Osman AY, Arruda LB, Macfarlane-Berry L, Elton L, et al. COVID-19—Zoonosis or emerging infectious disease? *Front Public Health*. 2020; 8:596944. DOI: 10.3389/fpubh.2020.596944
- Tomori O, Oluwayelu DO. Domestic animals as potential reservoirs of zoonotic viral diseases. *Annu Rev Anim Biosci*. 2023; 11:33–55. DOI: 10.1146/annurev-animal-062922-060125
- Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, Levy S, Hossain MJ, El Zowalaty ME, et al. Zoonotic diseases: etiology, impact, and control. *Microorganisms*. 2020; 8(9):1405. DOI: 10.3390/microorganisms8091405
- Abunna F, Gebresenbet G, Megersa B. Assessment of knowledge, attitude and practices (KAP) of farmers about transmission of zoonotic diseases in Ada'a district, Oromia, Ethiopia. *Heliyon*. 2024; 10(4):e25713. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25713
- Ansari-Lari M, Oroji E. Knowledge, attitudes and practices of dog and cat owners toward zoonotic diseases in Shiraz, southern Iran. *Prev Vet Med*. 2023; 215:105926. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2023.105926
- Li H, Daszak F, Chmura A, Zhang Y, Terry P, Fielder M. Knowledge, Attitude, and practice regarding zoonotic risk in wildlife trade, southern China. *Eco Health*. 2021; 18(1):95–106. DOI: 10.1007/s10393-021-01532-0
- Saylors KE, Mouiche MM, Lucas A, McIver DJ, Matsida A, Clary C, et al. Market characteristics and zoonotic disease risk perception in Cameroon bushmeat markets. *Soc Sci Med*. 2021; 268:113358. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113358
- Palomares Velosa JE, Riaño Sánchez S, Martínez Marín A, Cediel Becerra NM. Prevention of exposure to zoonoses in rural Latin America: Social ecological factors in a diverse regional context. *One Health*. 2022; 15:100444. DOI: 10.1016/j.onehlt.2022.100444
- CEPAL-Naciones Unidas. Estadísticas e indicadores: Demográficos y Sociales - CEPALSTAT Bases de Datos y Publicaciones Estadísticas [Internet]. CEPALSTAT Naciones Unidas; 2022 [Fecha de acceso: 16 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://statistics.cepal.org/portal/cepalstat/dashboard.html?theme=1&lang=es>
- Gil A, Samartino L. Zoonosis en los sistemas de producción de las áreas urbanas y periurbanas de América Latina [Internet]. División de Producción y Salud Animal de FAO; 2001 [Fecha de acceso: 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ciap.org.ar/Sitio/Archivos/zoonosis%20en%20los%20sist%20de%20prod%20anim%20en%20areas%20urbanas%20y%20periurba%20de%20america%20lat.pdf>
- Katrien van't Hooft, AGRUCO, CIGAC, ETC. Gracias a los animales: análisis de la crianza pecuaria familiar en Latinoamérica : con estudios de caso en los valles y el altiplano de Bolivia [Internet]. Plural editores; 2004 [Fecha de acceso: 9 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=x5azSXL2p58C&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
- OPS, OMS. Enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas, historias de éxito e innovación para llegar a los más necesitados [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud [Internet] Oficina regional de las Américas; 2016 [Fecha de acceso: 22 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31399>
- Pinto J, Skjette M, Alonso-Padilla J, Beltran DFL, Pinto LV, Casellas A, et al. Five-year serological and clinical evolution of chronic Chagas disease patients in Cochabamba, Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023; 17(12):e0011498. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011498
- Geobolivia. GeoBolivia. 2012 [Fecha de acceso: 25 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://geo.gob.bo/#/>
- Ministerio de Planificación del Desarrollo EP de B. Lineamientos metodológicos para la formulación de planes territoriales de desarrollo Integral para vivir bien [Internet]. Estado Plurinacional de Bolivia; 2016. [Fecha de acceso: 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.bo/uploads/PTDI.pdf>
- Servicio Nacional De Áreas Protegidas - SERNAP. Plan de manejo del ANMI El Palmar, 2014-2023. Chuquisaca-Bolivia. Sucre. Ministerio de Medio Ambiente y Agua. [Documento técnico]. 2013. 251 p. [Fecha de acceso: 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://feismo.com/doc-viewer-v2>
- Gobierno Autónomo Municipal de Presto. Plan territorial de desarrollo integral para vivir bien municipio de Presto 2021 - 2025. Sucre-Bolivia. [Gobierno Autónomo Municipal de Presto]. [Documento técnico]. 2021. 210 p.
- Gobierno Autónomo Departamental de Chuquisaca. Plan territorial de desarrollo integral del departamento de Chuquisaca parte I Diagnóstico integral 2016 - 2020 [Internet]. 2016 [Fecha de acceso: 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/10MTfL5BTSUwCLgYQV67QWhVKKWuLSFR6/view?usp=sharing&usp=embed_face-book
- Ministerio de Medio Ambiente y Agua, Servicio Nacional de Áreas Protegidas. PEI-SERNAP-2016-2020 [Internet]. Viceministerio de Medio Ambiente, Biodiversidad, Cambios Climáticos y de Gestión y Desarrollo Forestal; 2017 [Fecha de acceso: 25 de agosto de 2024]. Disponible en: https://semap.gob.bo/wp-content/uploads/2018/08/PEI-SERNAP-2016-2020_Final-Articulado.pdf
- Ministerio de Medio Ambiente y Agua. Libro rojo de la fauna de vertebrados de Bolivia [Internet]. Viceministerio de Medio Ambiente, Biodiversidad, Cambios Climáticos y de Gestión y Desarrollo Forestal; 2009. 718 p. [Fecha de acceso: 25 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Luis-Aguirre-20/publication/298784137_Libro_rojo_de_la_fauna_de Vertebrados_de_Bolivia/links/571e1f5508aed056fa226575/Libro-rojo-de-la-fauna-de-vertebrados-de-Bolivia.pdf
- Gobierno Autónomo Departamental de Chuquisaca. Plan territorial de desarrollo integral parte II planificación del territorio 2016-2020 [Documento técnico]. Sucre-Bolivia: Gobierno Autónomo de Chuquisaca; 2016.
- Memon MA, Ting H, Cheah JH, Thuramamy R, Chuah F, Cham TH. Sample Size for Survey Research: Review and Recommendations. *J Appl Struct Equ Model*. 2020;4(2):i–xx. DOI: 10.47263/JASEM.4(2)01
- ODK. ODK - Collect data anywhere [Internet]. 2020 [Fecha de acceso: 25 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://getodk.org>
- IBM. Downloading IBM SPSS Statistics 29 [Internet]. 2022 [Fecha de acceso: 25 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ibm.com/support/pages/downloading-ibm-spss-statistics-29>
- Ministerio de Salud y Deportes, Bolivia. Plan nacional de acción de entomología y manejo integrado de vectores Bolivia 2023-2025 [Internet]. 2023 [Fecha de acceso: 16 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/component/jdownloads/?task=download.send&id=828:plan-nacional-de-accion-de-entomologia-y-manejo-integrado-de-vectores-bolivia-2023-2025&catid=48&Itemid=646>
- OPS, OMS. Enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [Fecha de acceso: 22 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-desatendidas-tropicales-transmitidas-por-vectores>
- Horefti E. The importance of the one health concept in combating zoonoses. *Pathogens* [Internet]. 2023; 12(8):977. DOI: 10.3390/pathogens12080977
- Gallo-Cajiao E, Lieberman S, Dolšák N, Prakash A, Labonté R, Biggs D, et al. Global governance for pandemic prevention and the wildlife trade. *Lancet Planet Health*. 2023; 7(4):e336–45. DOI: 10.1016/S2542-5196(23)00029-3
- Wilson C, Nonga HE, Mdegela RH, Churi AJ, Mkupasi EM, Winkler AS, et al. Knowledge, attitudes and practices regarding porcine cysticercosis control among smallholder pig farmers in Kongwa and Songwe districts, Tanzania: A cross-sectional study. *Vet Parasitol Reg Stud Rep*. 2023; 44:100912. DOI: 10.1016/j.vprsr.2023.100912
- Lemus K, Barrasa S, McCall MK. Wildlife and cultural landscape management from a local knowledge

- approach: a review. *Hum Dimens Wildl.* 2024;0(0):1–13. DOI: 10.1080/10871209.2024.2384747
30. Mengo CY. Indigenous knowledge, practices, beliefs and social impacts of porcine cysticercosis and epilepsy in Iringa Rural. *Int J Infect Dis.* 2014; 21:178. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.03.792
31. Vlaanderen F, Mughini-Gras L, Bourgonje C, Van Der Giessen J. Attitudes towards zoonotic disease risk vary across sociodemographic, communication and health-related factors: A general population survey on literacy about zoonoses in the Netherlands. *One Health.* 2024; 18:100721. DOI: 10.1016/j.onehlt.2024.100721
32. FAO, PNUMA, OMS, OMSA. Plan de acción conjunto "Una sola salud" (2022-2026) [Internet]. FAO ; OMS ; Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) ; PNUMA ; 2023 [Fecha de acceso: 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cc2289es>
33. Grace D, Cook E. Zoonoses and poverty: The multiple burdens of zoonoses in low- and middle-income countries. En: Sing, A. (Eds): *Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals*. Springer, Cham. 2023. 1685–97. DOI: 10.1007/978-3-031-27164-9_46
34. Zukowski B, Ormsby A. Andean bear livestock depredation and community perceptions in northern Ecuador. *Hum Dimens Wildl.* 2016; 21(2):111–26. DOI: 10.1080/10871209.2015.1126871
35. Rytwinski T, Muir MJ, Miller JRB, Smith A, Kelly LA, Bennett JR, et al. What is the evidence that counter-wildlife crime interventions are effective for conserving African, Asian and Latin American wildlife directly threatened by exploitation? A systematic map. *Ecol Solut Evid.* 2024; 5(2):e12323. DOI: 10.1002/2688-8319.12323
36. Ordóñez-Delgado L, Salinas MJ, Maldonado D. Diagnóstico de los conflictos fauna silvestre gente en el valle seco interandino de Vilcabamba, Andes del sur de Ecuador. *CEDAMAZ.* 2023; 13(2):172–81. DOI: 10.54753/cedamaz.v13i2.2047
37. Racero-Casarrubia J. Percepción y uso de mamíferos silvestres por las comunidades locales entorno al embalse de la central hidroeléctrica Urrá I, Córdoba, Colombia. *Etnobiología* [Internet]. 2019;17(3):20–31. Disponible en: <https://revistaetnobiologia.mx/index.php/etno/article/view/64>
38. Overgaauw PAM, van Zutphen L, Hoek D, Yaya FO, Roelfsema J, Pinelli E, et al. Zoonotic parasites in fecal samples and fur from dogs and cats in the Netherlands. *Vet Parasitol.* 2009; 163(1):115–22. DOI: 10.1016/j.vetpar.2009.03.044
39. Mamun TI, Mahmud MdW, Dey SC, Fahim MdAA, Raihan MAT, Tuhin RH, et al. Knowledge, attitudes and practices regarding zoonotic diseases among cat and dog owners in Bangladesh. *Prev Vet Med.* 2024; 226:106166. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2024.106166
40. Damborg P, Broens EM, Chomel BB, Guenther S, Pasmans F, Wagenaar JA, et al. Bacterial zoonoses transmitted by household pets: State of the art and future perspectives for targeted research and policy actions. *J Comp Pathol.* 2016; 155(1, Supplement 1):S27–40. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.03.004
41. OPS, OMS. Zoonosis enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2003 [Internet]. 2003 [Fecha de acceso: 11 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/710/9275319928.pdf>
42. Penakalapati G, Swarthout J, Delahoy MJ, McAiley L, Wodnik B, Levy K, et al. Exposure to Animal Feces and Human Health: A Systematic Review and Proposed Research Priorities. *Environ Sci Technol.* 2017; 51(20):11537–52. DOI: 10.1021/acs.est.7b02811

Tolerancia social hacia la violencia a las mujeres según Encuesta Nacional de Relaciones Sociales, Perú

Social tolerance towards violence against women according to the National Survey of Social Relations, Peru

Isabel Amemiya^{1,a}, Zully Acosta^{1,b}, Martha Martina-Chávez^{1,c}, Ruth Arroyo^{1,c}, Pilar Sugimoto^{2,d}, Víctor Ortega^e

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

² Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

^a Médico pediatra, doctora en ciencias de la salud

^b Médico internista, doctora en medicina

^c Enfermera, doctora en ciencias de la salud

^d Médico cirujano, doctora en ciencias médicas

^e Licenciado en estadística

An Fac med. 2025;86(1):39-46./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30225>

Correspondencia:

Isabel Amemiya Hoshi
iamemiya@unmsm.edu.pe

Recibido: 20 de febrero 2025

Aprobado: 24 de marzo 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

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

Fuente de financiamiento: Universidad Nacional Mayor de San Marcos – RR N° 005753-2021-R/UNMSM con código de proyecto A21011771.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la conceptualización y metodología del estudio, investigación, análisis formal, escritura-preparación del borrador original, edición, y redacción final del manuscrito así como la aprobación de la versión final.

Citar como: Amemiya I, Acosta Z, Martina-Chávez M, Arroyo R, Sugimoto P, Ortega V. Tolerancia social hacia la violencia a las mujeres según Encuesta Nacional de Relaciones Sociales, Perú. An Fac med. 2025;86(1):39-46. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30225>

Resumen

Introducción. La violencia hacia las mujeres en el Perú ha sido reconocida como un grave problema social y de salud pública que puede producir la muerte de la víctima. **Objetivo.** Determinar la asociación entre las características de las personas entrevistadas y el nivel de tolerancia social hacia la violencia familiar contra las mujeres según los datos de la Encuesta Nacional de Relaciones Sociales (ENARES) en el Perú, 2019. **Métodos.** El Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) elaboró el índice de tolerancia social hacia la violencia contra las mujeres (ITSm) valorado de 0 a 100 puntos, sobre la base de una definición que incluye hábitos, actitudes, percepciones y prácticas culturales relacionados hacia la violencia a la mujer. La muestra fue de 1026 personas de 18 y más años de ambos sexos. **Resultados.** El 50,6% presentó un nivel alto de tolerancia hacia la violencia familiar contra las mujeres. Es mayor en los varones (52,2%); en quienes tienen nivel educativo primario o sin nivel (81,0%); las casadas/os o convivientes (56,8%); los que viven en condición de hacinamiento (56,9%) y en aquellos que tienen como ocupación principal independiente o por cuenta propia (61,2%). Al calcular las razones de prevalencia crudas y ajustadas se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con todas las variables de estudio seleccionadas tanto en el análisis bivariado como en el multivariado. **Conclusiones.** El ITSm está asociado a múltiples variables moldeadas por características socio demográficas, laborales, de autonomía y su pertenencia al sistema de salud.

Palabras clave: Violencia Doméstica; Maltrato Conyugal; Tolerancia; Deseabilidad Social; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Violence against women in Peru has been recognized as a serious social and public health problem that leads to the death of the victim. **Objective.** To determine the association between the characteristics of the people interviewed and the level of social tolerance towards domestic violence against women based on data from the National Survey of Social Relations (ENARES) in Peru, 2019. **Methods.** The National Institute of Statistics and Informatics (INEI) developed the index of social tolerance towards violence against women (ITSm) valued from 0 to 100 points, based on a definition that includes habits, attitudes, perceptions and cultural practices related to violence against women. The sample was 1026 people aged 18 and over of both sexes. **Results.** 50.6% have a high level of tolerance towards domestic violence against women. It is higher in men (52.2%); in those with a lower level of primary education or no level (81.0%); married or cohabiting women (56.8%); those who live in overcrowded conditions (56.9%). In those whose main occupation is independent or self-employed (61.2%). When calculating the crude and adjusted prevalence ratios, a statistically significant association was found ($p < 0.001$) with all the study variables selected in both the bivariate and multivariate analysis. **Conclusions.** The ITSm is associated with multiple variables shaped by socio-demographic, work, autonomy characteristics and their membership in the health system.

Keywords: Domestic Violence; Abuse of Women; Tolerance; Permissiveness, Social Acceptance; Peru (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La violencia hacia las mujeres es un problema global de salud pública y una barrera para el desarrollo económico ⁽¹⁻³⁾. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una de cada tres mujeres en el mundo experimenta violencia física y/o sexual en algún momento de su vida; sobre todo como violencia de pareja ⁽²⁾. Los factores de riesgo socio-comunitario, incluyen el bajo nivel educativo, el desarrollo económico del país, y las culturas masculinas. En la esfera individual se describen como factores de riesgo a los bajos ingresos económicos, minoría de edad, número de hijos, violencia recíproca hacia la pareja, depresión, miedo y consumo de alcohol ⁽⁴⁻⁵⁾.

La violencia afecta a la salud física, mental, sexual y reproductiva de las mujeres ⁽⁶⁻⁷⁾. Además, tiene repercusiones en la salud individual e intergeneracional a largo plazo, e influye en el desarrollo y bienestar de los hijos de las mujeres sometidas a dicha violencia ⁽⁸⁾. En un estudio en 25 países, de ingresos económicos bajos y medianos, las madres que justificaban que los esposos les golpeen también creían que el castigo físico era necesario para criar a los hijos ⁽⁹⁾, perpetuando así la violencia familiar.

En Perú, la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) en el año 2023 reportó que el 53,8% de mujeres fueron víctimas de violencia ejercida alguna vez por el esposo o compañero, esta fue mayor en el área urbana (54,2%) que en el área rural (52,2%) ⁽¹⁰⁾. La tolerancia social hacia la violencia contra las mujeres es un fenómeno complejo, arraigado en el contexto sociocultural de las poblaciones e impregnado en normas y costumbres de la sociedad, el negarlo o no abordarlo, significará el incremento de las tasas de feminicidio, la misma que en los últimos años aumentó, de 0,4 muertes por 100 mil mujeres en el 2015 a 0,9 muertes por 100 mil mujeres en el 2018 ⁽¹¹⁾.

Los patrones socioculturales discriminatorios (roles, espacios, atributos) que privilegian lo masculino sobre lo femenino se expresa en la reproducción de estereotipos de género y la tolerancia social a la violencia y la desigualdad de género. El Instituto Nacional de Estadística e In-

formática (INEI) en los años 2013, 2015 y 2019 realizó la Encuesta Nacional de Relaciones Sociales (ENARES) para obtener indicadores descriptivos sobre violencia familiar. Sus resultados mostraron una disminución de 72,7% en 2013 a 68,2% en 2019 en el porcentaje de mujeres de 18 años o más que sufrieron violencia ⁽¹²⁻¹³⁾. Sin embargo, el índice de tolerancia social hacia la violencia contra las mujeres (ITSm) aumentó de 52,1% en 2013 a 54,8% en 2015. El ITSm del 2019 fue de 58,9%, aunque este cálculo se realizó con una metodología diferente ⁽¹³⁾. Este índice está definido como el «conjunto de hábitos, actitudes, percepciones y prácticas culturales que legitiman, favorecen, soportan y perpetúan las agresiones, daños y sufrimientos que se ejercen por atribuciones simbólicas basadas en la construcción social del género masculino y femenino» ⁽¹²⁾. Las actitudes de aceptabilidad de la violencia hacia la mujer son factores de riesgo importantes para su permanencia ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Globalmente, la tolerancia de la violencia contra las mujeres es muy variable ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. En países con mayor empoderamiento de género, la diferencia de aceptabilidad a la violencia entre quienes culpan o no a la víctima es mayor ⁽¹⁶⁾. En Australia, la Encuesta Nacional de Actitudes de la Comunidad hacia la Violencia contra las Mujeres (NCAS) halló en el 2017, que el 11% de australianos está de acuerdo con que «las mujeres que coquetean todo el tiempo tienen algo de culpa si su pareja se pone celosa y las golpea» ⁽¹⁷⁾. Mientras que en Perú el 24,0% de peruanos estuvo muy de acuerdo o de acuerdo con una afirmación similar ⁽¹²⁾.

Un estudio cualitativo sobre el contenido e imágenes en medios de comunicación masiva que buscó identificar factores de tolerancia a mensajes que refuerzan la violencia contra las mujeres, señaló que en el Perú «algunas producciones (televisivas o de prensa) en lugar de problematizar (la violencia) con un sentido crítico podrían propiciar más bien su tolerancia» ⁽¹⁹⁾. Los roles y relaciones de género, la clase social, el grupo étnico, y otros factores que actúan a nivel individual, comunitario y de sociedad dan forma a las actitudes frente a la violencia, así como a la perpetración de esta, en el

individuo, población, instituciones y en la misma persona agredida ⁽²⁰⁾; por ello, uno de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS 5) propone eliminar todas las formas de violencia hacia las mujeres.

En el Perú, la tolerancia social con relación a la violencia contra las mujeres se incluyó al Plan Nacional contra la Violencia de Género 2016-2021 como indicador del avance en los objetivos estratégicos ⁽²¹⁻²²⁾. Desde el 2022, el Ministerio de la Mujer y Poblaciones Vulnerables (MIMP) con apoyo de la Unión Europea, a través de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), realizó durante el 2023 tres experiencias piloto en las provincias de Tocache (San Martín), Acomayo (Cusco) y Abancay (Apurímac), como parte del proceso de implementación de la Estrategia Nacional de Prevención «Mujeres libres de violencia» ⁽²³⁾, con la finalidad de establecer intervenciones integrales, articuladas y efectivas para prevenir la violencia de género contra las mujeres en todos los entornos de socialización y convivencia, de manera multisectorial.

El objetivo de esta investigación es determinar la asociación entre las características de las personas entrevistadas y su relación con el nivel de tolerancia social contra la violencia familiar contra las mujeres, según la Encuesta Nacional de Relaciones Sociales en el Perú, 2019.

MÉTODOS

Diseño y fuente de información

Realizamos un estudio observacional, de corte transversal y analítico, utilizando los datos de la encuesta ENARES del año 2019, disponible en: <https://proyectos.inei.gob.pe/microdatos/>.

La ENARES tiene como uno de sus objetivos obtener indicadores sobre la tolerancia social hacia la violencia familiar a mujeres, niñas, niños y adolescentes. Es el único instrumento oficial del estado peruano que, en los años 2013 y 2015, abordó las creencias, actitudes e imaginarios de peruanas y peruanos, relacionadas a la tolerancia social sobre la violencia hacia las mujeres. En el año 2019, se realizó una encuesta en una población de 9 284 757

personas y una muestra de 1026 pobladores: hombres y mujeres de 18 y más años de edad, residentes en el área urbana y rural, en todo el territorio nacional. El tipo de muestreo fue probabilístico, trietápico, auto ponderado a nivel departamental, representativa a nivel nacional. La técnica fue encuesta por entrevista directa por personal debidamente capacitado para la recolección de la información del 29 de octubre al 14 de diciembre de 2019 ⁽¹¹⁾.

Variable dependiente

El ITS_m es un índice que fluctúa de 0 a 100 puntos y se calculó empleando como insumo las respuestas correspondientes a la encuesta de 10 ítems (Material Suplementario 1). Estas preguntas tuvieron respuestas tipo Likert con 4 opciones, desde muy en desacuerdo (1) hasta muy de acuerdo (4), a situaciones de tolerancia sobre las relaciones sociales. Las preguntas fueron aplicadas a varones y mujeres mayores de 18 años y fueron extraídas de la sección IV de la ENARES. Se consideró los pesos a las respuestas tolerantes, que asignó el Ministerio de la Mujer y Poblaciones Vulnerables ⁽²⁶⁾. (Material Suplementario 2).

Los estadísticos descriptivos mostraron que el valor mínimo del índice fue de 0,33 mientras que el máximo fue de 0,90 con un valor promedio igual a $0,5936 \pm 0,0805$ y la mediana de 0,60 con una distribución asimétrica con cola a la izquierda (coeficiente de asimetría ($g_1 = -0,181$)), (Tabla 1 y Figura 1), lo anterior fue corroborado con la prueba de Kolmogorov Smirnof que dio un resultado que no presenta una distribución normal (p – valor = 0.000), a un nivel de significancia de 0,05.

Con los resultados anteriores y considerando que la distribución de la variable es asimétrica se eligió como punto de corte, la mediana (0,60): nivel de tolerancia baja por debajo de la mediana y alta para aquellos que presenten un valor

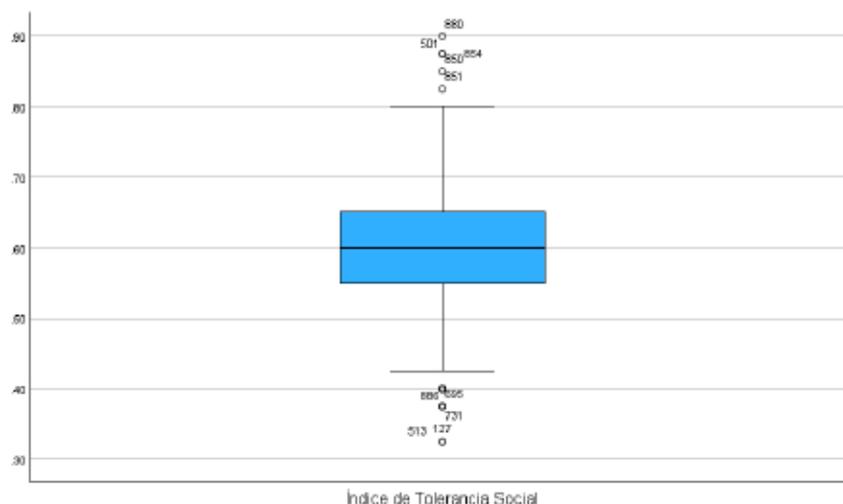


Figura 1. Diagrama de cajas para el índice de tolerancia social hacia la violencia familiar contra las mujeres, de las mujeres y varones de 18 y más años de edad, ENARES 2019.

igual o superior a la mediana. A mayor ITS_m, mayor el porcentaje de la población con algún nivel de tolerancia hacia la violencia contra la mujer, es decir que hay mayor permisividad hacia la violencia contra las mujeres ⁽¹¹⁾.

Variables independientes

Características sociodemográficas, personales y del hogar; características laborales, tenencia de seguro de salud y acceso a programa social y participación en organizaciones sociales; finalmente, variables respecto a la toma de decisiones en la relación de pareja.

Plan de análisis estadístico

Realizamos el análisis estadístico usando el módulo de muestras complejas del programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 29.0 (IBM Corp., 2022). Para el análisis bivariado del nivel de tolerancia según características personales, laborales y de acceso al sistema de salud, se usó el módulo de tablas cruzadas o de contingencia del módulo de muestras complejas. Finalmente, para identificar las características asociadas al nivel de

tolerancia social se calcularon las razones de prevalencia tanto crudas como ajustadas mediante el modelo de regresión de Poisson incorporando los factores de ponderación, acompañados de sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Por tratarse de una muestra compleja, se incorporaron los factores de ponderación para la obtención de resultados, con la finalidad de inferir los valores muestrales a la población y de esta manera describir con mayor certeza el estado de las variables a nivel poblacional.

Aspectos éticos

Se respetó la autonomía y anonimato de las personas encuestadas. Las encuestadoras brindaron soporte emocional básico en casos de revictimización o de violencia latente. Al ser una investigación de análisis secundario no se gestionó la aprobación de un comité de ética.

RESULTADOS

La población total en la investigación fue de 9 284 757, la muestra seleccionada fue de 1026 pobladores: 490 hombres

Tabla 1. Estadísticos descriptivos para el índice de tolerancia social hacia la violencia familiar contra las mujeres de las mujeres y varones de 18 y más años de edad, ENARES 2019.

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana
Índice de tolerancia Social	1026	0,33	0,90	0,5936	0,0805	0,6

(49,1%) y 536 mujeres (50,9%) mayores de 18 años. Respecto al nivel de tolerancia social en relación a la violencia hacia las mujeres se encontró que el 50,6% de los entrevistados presenta un nivel alto de tolerancia (Tabla 2).

Características sociodemográficas de la muestra estudiada

El 37,6% tiene edades entre 35 y 54 años; el 41,8% posee secundaria, mientras que el 25,4% tiene un nivel educativo de primaria y menos; y, el 62,1% son casadas/os o convivientes. Respecto al nivel de hacinamiento de la familia, el 30,8% pernoctan de tres a más personas por dormitorio, el 37,0% es trabajador independiente y el 30,4% es empleado u obrero como ocupación principal. En cuanto a salud, el 76,9% de los entrevistados contaban con algún tipo de seguro de salud y el 13,9% manifestó que tenían acceso a algún programa social. Respecto de la decisión de cómo se debe gastar el dinero el 63,6% la toman ambos y el 12,6% el esposo/a o pareja. (Tabla 3).

Características sociodemográficas de la muestra estudiada según nivel de tolerancia

Se encontró un nivel de tolerancia alto con un nivel de significancia $p < 0,01$, para las siguientes variables: personas mayores de 54 años (67,8%); personas con un nivel educativo de primaria o sin nivel, (81,0%); las casadas/os o convivientes (56,8%); y, los que viven en condición de hacinamiento (de tres a más personas por dormitorio) un 56,9%. Igualmente, en aquellos que tienen como ocupación principal independiente o por cuenta propia (61,2%); los que participan en algún programa social (72,2%) y en aquellos que cuentan con el Seguro Integral de Salud(SIS) (62,1%). Igualmente se halló el 75,8% de entrevistados con nivel de tolerancia alto en el caso de cómo se debe decidir gastar el dinero en el hogar, la que es tomada por el esposo/a pareja

de la persona entrevistada mientras que cuando la decisión la toman ambos el porcentaje disminuye a 51,2%. (Tabla 3).

Razones de prevalencia: análisis crudo y ajustado según las variables de estudio

Las variables seleccionadas mostraron una asociación estadísticamente significativa tanto en el análisis bivariado como en el multivariado ($p < 0,01$). (Tabla 4).

El análisis multivariado permitió identificar significativamente que algunas variables incrementaron el riesgo de presentar un nivel alto de tolerancia respecto a la referencia de manera creciente, el hecho de ser varón en 10,0% (RP=1,100;IC95%:1,099-1,101); el ser casada/o /conviviente lo aumenta en 10,3% (RP=1,103;IC95%:1,101-1,104); el nivel de hacinamiento de tres a más personas por dormitorio lo incrementa en 13,1% (RP=1,131;IC95%:1,130-1,132); el tener más de 54 años lo incrementa en un 61,6% (RP=1,616;IC95%:1,614-1,618); el tener primaria o sin nivel, lo aumenta en 129,9% (RP=2,299;IC95%:2,296-2,302).

En cuanto al aspecto laboral, el ser empleador/a o patrón/a aumenta en un 29,6% (RP=1,296;IC95%:1,293-1,300), mientras que el no trabajar o ser desempleado lo incrementa en 32,2% (RP=1,322;IC95%:1,320-1,323) y el ser independiente o por cuenta propia lo aumenta en 49,4% (RP=1,494;IC95%:1,492-1,496) en forma significativa respecto a la referencia. En cuanto a la afiliación a un seguro de salud, el no estar afiliado algún seguro lo incrementa en 2,4% (RP=1,024;IC95%:1,022-1,025); el contar con Seguro Integral de Salud (SIS) lo incrementa en 29,2% (RP=1,292;IC95%:1,291-1,294), el contar con otro tipo de seguro disminuye el riesgo en 36,1% (RP=0,639;IC95%:0,637-0,641) actuando en este caso, como factor protector y finalmente el participar en algún programa social aumenta el nivel alto de tolerancia en 25,8% (RP=1,258;IC95%:1,257-1,259).

Respecto a la decisión de cómo se debe gastar el dinero en el hogar cuando recae en el esposo/a o la pareja de la entrevistada, el riesgo de tener un nivel alto de tolerancia aumenta en 35,4% (RP=1,354;IC95%:1,353-1,358), mientras que cuando la decisión recae en la mujer o varón entrevistada el riesgo de tener tolerancia alta es 8,1% significativamente mayor que la referencia (RP=1,081;IC95%:1,080-1,082).

Es importante destacar que la condición de ser divorciada/o /separada/o/ viuda/o disminuye significativamente el riesgo de tolerancia alta en 1,2% (RP=0,988;IC95%:0,987-0,999), actuando en este caso, como factor protector.

DISCUSIÓN

Esta investigación, reveló que, en nuestro país, existe un alto nivel de tolerancia social en relación a la violencia contra las mujeres que supera el cincuenta por ciento (50,6%). Las principales variables estructurales de la tolerancia social es su asociación con la pobreza, medida indirectamente en nuestra investigación por la variable hacinamiento alcanza un 56,9%, la ocupación un 61,2% y el nivel educativo primario o sin nivel el 81,0%.

La violencia contra las mujeres tiene su expresión más extrema en el feminicidio, que en el Perú en el 2023 alcanzó a 146 muertes con una tasa de 0,9 por cada cien mil mujeres. La Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) precisa que la pobreza tiene un carácter multidimensional y no se trata solamente de un problema económico; va más allá de la subsistencia material ⁽²⁴⁾.

El modelo de Eco-epidemiología propuesto por Nancy Krieger ⁽²⁵⁾ ofrece una perspectiva holística y contextualizada para comprender fenómenos de salud, como la tolerancia hacia la violencia de género, desde una visión integrada de

Tabla 2. Niveles de tolerancia social a la violencia familiar hacia las mujeres. ENARES-PERÚ, 2019.

Nivel de tolerancia social	Frecuencia (n=1026)	% ^{a/}	IC95%	Error relativo de muestreo
Alto	541	50,6%	47,2%- 54,1%	3,5%
Bajo	485	49,4%	45,9%- 52,8%	3,6%

^{a/} Porcentaje ponderado

Tabla 3. Niveles de tolerancia según características de las personas entrevistadas (varón o mujer). ENARES-PERÚ, 2019.

Características de los encuestados y niveles de tolerancia	n (1026)	% ^{a/}	IC95%	Nivel de tolerancia social		p valor ^{b/}
				Alto (n=541)	Bajo (n=485)	
PERSONALES						
Sexo						
Varón	490	49,1%	45,6%- 52,5%	52,2% (47,2%- 57,1%)	47,8% (42,9%- 52,8%)	0,392
Mujer	536	50,9%	47,5%- 54,4%	49,2% (44,4%- 53,9%)	50,8% (46,1%- 55,6%)	
Grupos de Edad						
Más de 54 años	291	27,1%	24,1%- 30,2%	67,8% (61,4%- 73,7%)	32,2% (26,3%- 38,6%)	0,000
De 35 a 54 años	402	37,6%	34,4%- 41,0%	53,1% (47,6%- 58,5%)	46,9% (41,5%- 52,4%)	
De 18 a 34 años	333	35,3%	32,0%- 38,7%	34,8% (29,5%- 40,5%)	65,2% (59,5%- 70,5%)	
Nivel Educativo						
Primaria	295	25,4%	22,6%- 28,4%	81,0% (75,6%- 85,3%)	19,0% (14,7%- 24,4%)	0,000
Secundaria	427	41,8%	38,4%- 45,2%	50,8% (45,5%- 56,1%)	49,2% (43,9%- 54,5%)	
Superior	304	32,8%	29,6%- 36,2%	26,9% (21,8%- 32,7%)	73,1% (67,3%- 78,2%)	
Estado civil						
Casada/o ó conviviente	600	62,1%	58,7%- 65,4%	56,8% (52,4%- 61,0%)	43,2% (39,0%- 47,6%)	0,000
Divorciada/o ó Separada/o / Viuda/o	224	14,8%	12,7%- 17,1%	52,1% (44,4%- 59,8%)	47,9% (40,2%- 55,6%)	
Soltera/o	202	23,1%	20,1%- 26,3%	33,1% (26,4%- 40,7%)	66,9% (59,3%- 73,6%)	
Nivel de Hacinamiento de la familia						
De tres a más personas por dormitorio	305	30,8%	27,7%- 34,0%	56,9% (50,6%- 62,9%)	43,1% (37,1%- 49,4%)	0,018
De 1 a dos personas por dormitorio	721	69,2%	66,0%- 72,3%	47,8% (43,7%- 52,0%)	52,2% (48,0%- 56,3%)	
LABORAL						
Tipo de ocupación principal						
Empleador/a o patrón/a	34	3,00%	2,1%- 4,2%	50,0% (32,5%- 67,4%)	50,0% (32,6%- 67,5%)	0,000
Independiente o por cuenta propia/ Trabajadora/o del hogar	402	37,00%	33,8%- 40,3%	61,2% (55,7%- 66,4%)	38,8% (33,6%- 44,3%)	
No trabaja/desempleado	302	29,6%	26,6%- 32,9%	52,4% (46,1%- 58,7%)	47,6% (41,3%- 53,9%)	
Empleado/a u Obrero/a	288	30,4%	27,3%- 33,8%	36,1% (30,1%- 42,6%)	63,9% (57,4%- 69,9%)	
SOCIAL Y SALUD						
Acceso a algún programa social						
Participa	176	13,9%	11,9%- 16,2%	72,2% (64,7%- 78,6%)	27,8% (21,4%- 35,3%)	0,000
No Participa	850	86,1%	83,8%- 88,1%	47,2% (43,4%- 50,9%)	52,8% (49,1%- 56,6%)	
Afiliación a algún tipo de seguro salud						
Ninguno	235	23,1%	20,3%- 26,2%	45,8% (38,7%- 53,0%)	54,2% (47,0%- 61,3%)	0,000
SIS	496	45,3%	41,9%- 48,7%	62,1% (57,2%- 66,8%)	37,9% (33,2%- 42,8%)	
Otro	41	4,7%	3,4%- 6,5%	25,5% (13,9%- 42,0%)	74,5% (58,0%- 86,1%)	
EsSalud	254	26,9%	23,9%- 30,2%	39,8% (33,4%- 46,7%)	60,2% (53,3%- 66,6%)	
RELACIÓN DE AUTONOMÍA						
Cómo se debe gastar el dinero en el hogar						
Mujer/Varón entrevistada	122	23,9%	20,1%- 28,1%	56,7% (46,9%- 66,0%)	43,3% (34,0%- 53,1%)	0,003
Esposo/a pareja	69	12,6%	9,9%- 15,9%	75,8% (62,9%- 85,2%)	24,2% (14,8%- 37,1%)	
Ambos	351	63,6%	59,0%- 67,9%	51,2% (45,6%- 56,8%)	48,8% (43,2%- 54,4%)	

^{a/} Porcentaje ponderado^{b/} p valor calculado mediante la prueba F corregida para muestras complejas

Tabla 4. Razones de prevalencia (RP) crudas y ajustadas para el nivel de tolerancia social a la violencia familiar hacia las mujeres según características personales, laboral, social y de salud. ENARES-PERÚ, 2019.

Características	RP cruda	IC95%	p valor	RP ajustada	IC95%	p valor
PERSONALES						
Sexo						
Varón	1,061	1,060- 1,062	0,000	1,1	1,099- 1,101	0,000
Mujer	Ref.			Ref.		
Grupos de Edad						
Más de 54 años	1,948	1,946- 1,950	0,000	1,616	1,614- 1,618	0,000
De 35 a 54 años	1,524	1,523- 1,526	0,000	1,318	1,316- 1,319	
De 18 a 34 años	Ref.			Ref.		
Nivel Educativo						
Primaria	3,008	3,004- 3,012	0,000	2,299	2,296- 2,302	0,000
Secundaria	1,888	1,885- 1,890	0,000	1,704	1,702- 1,707	
Superior	Ref.			Ref.		
Estado civil						
Casada/o ó conviviente	1,714	1,712- 1,716	0,000	1,103	1,101- 1,104	0,000
Divorciada/o ó Separada/o / Viuda/o	1,574	1,572- 1,577	0,000	0,988	0,987- 0,999	
Soltera/o	Ref.			Ref.		
Nivel de Hacinamiento de la familia						
De tres a más personas por dormitorio	1,189	1,188- 1,190	0,000	1,131	1,130- 1,132	0,000
De 1 a dos personas por dormitorio	Ref.			Ref.		
LABORAL						
Tipo de ocupación principal						
Empleador/a o patrón/a	1,385	1,382- 1,389	0,000	1,296	1,293- 1,300	0,000
Independiente o por cuenta propia/ Trabajadora/o del hogar	1,696	1,694- 1,698	0,000	1,494	1,492- 1,496	
No trabaja/desempleado	1,454	1,452- 1,455	0,000	1,322	1,320- 1,323	
Empleado/a u Obrero/a	Ref.			Ref.		
SOCIAL Y SALUD						
Acceso a algún programa social						
Participa	1,53	1,529- 1,531	0,000	1,258	1,257- 1,259	0,000
No Participa	Ref.			Ref.		
Afiliación a algún tipo de seguro salud						
Ninguno	1,149	1,147- 1,150	0,000	1,024	1,022- 1,025	0,000
SIS	1,559	1,557- 1,560	0,000	1,292	1,291- 1,294	
Otro	0,64	0,638- 0,643	0,000	0,639	0,637- 0,641	
EsSalud	Ref.			Ref.		
RELACIÓN DE AUTONOMÍA						
Cómo se debe gastar el dinero en el hogar						
Mujer/Varón entrevistada	1,107	1,106- 1,108	0,000	1,081	1,080- 1,082	0,000
Esposo/a pareja	1,48	1,478- 1,481	0,000	1,354	1,353- 1,358	
Ambos	Ref.			Ref.		

factores sociales, económicos, culturales y ambientales. El elevado porcentaje de tolerancia hacia la violencia a las mujeres, encontrado a partir de ENARES 2019 en Perú, evidencia cómo las estructuras sociales y las relaciones de poder influyen en la construcción de actitudes hacia la violencia de género. Desde esta óptica, la tolerancia hacia la violencia no solo refleja una actitud individual, sino también una manifestación de desigualdades históricas y políticas, como el patriarcado, la impunidad y la normalización de la violencia, que afectan a las comunidades. Por lo tanto, el modelo de Krieger permite visualizar cómo las condiciones estructurales se entrelazan con las actitudes y prácticas de las personas, exigiendo una intervención multifactorial para abordar el problema en su totalidad. Elevados niveles de tolerancia hacia la violencia contra las mujeres, pueden llevar a la percepción de normalización de este tipo de comportamiento y aumentar el riesgo de violencia, al ser justificada por víctimas y sus círculos sociales. Por este motivo, las actitudes de tolerancia hacia la violencia contra las mujeres, son un factor de riesgo real y, uno de los principales objetivos de intervención y estrategias de prevención⁽¹⁸⁾. Múltiples características contribuyen a la violencia contra la mujer, entre éstas la desigualdad de género⁽¹⁷⁾.

Estudios de la OMS realizado en Colombia y otros países de América Latina y el Caribe encontraron también mayor violencia en familias con bajos ingresos y con hombres desempleados⁽²⁶⁻²⁷⁾. Encontraron también que la residencia urbana estaba asociada significativamente con un riesgo mayor de violencia en países Latinoamericanos⁽²⁸⁾.

Características individuales de los entrevistados

Se encontró que los varones, los de mayor edad y los de menor nivel educativo, mostraron un mayor porcentaje de tolerancia hacia la violencia familiar contra la mujer en comparación con las mujeres, los más jóvenes y los de nivel educativo superior, resultados similares a otros estudios^(16,29). Sin embargo, este resultado se obtiene solo si, los años de escolaridad de la mujer reducen su probabilidad de sufrir violencia solo si su cónyuge está

altamente educado y no amenaza su masculinidad. Lo contrario, aumenta significativamente el riesgo de sufrir violencia⁽²⁹⁾. La tolerancia a la violencia de género es un proceso de aprendizaje y normalización de la violencia experimentada desde la infancia, agregado a conceptos y otras actitudes que validan la violencia como aceptable^(4,8).

En lo laboral se encontró que los empleados y obreros son menos tolerantes. Indica que el trabajo remunerado, la mayor independencia en la toma de decisiones y la autonomía económica, al contar con un ingreso fijo asegurado protege a las mujeres de la violencia física grave⁽²⁶⁾. Sin embargo, se plantea que la probabilidad de sufrir violencia aumenta ante situaciones que cambian la relación de poder al interior de una pareja (como, por ejemplo, una esposa que obtiene un empleo cuando su esposo se encuentra desempleado)⁽²⁸⁾. Según CEPAL para avanzar hacia la igualdad de género que permita lograr desarrollo sostenible en 2030 es necesario superar cuatro nudos estructurales constitutivos de las actuales relaciones desiguales de poder en América Latina y el Caribe, entre las que se mencionan a la desigualdad socioeconómica, la persistencia de la pobreza; y los patrones culturales patriarcales discriminatorios y violentos y el predominio de la cultura del privilegio⁽³⁰⁾.

El pertenecer al Sistema Integral de Salud (SIS), y el participar en programas sociales que están dirigidos a poblaciones vulnerables de hogares en situación de pobreza, también se encontró una alta tolerancia hacia la violencia a la mujer, lo que coincidió con otras investigaciones que encontraron que el bajo nivel socioeconómico se asocia con mayor riesgo de violencia doméstica⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Características de autonomía del varón o mujer entrevistados

La violencia contra la mujer más frecuentemente estudiada ha sido la física y la sexual, sin embargo, existen otras directamente vinculadas a estigmas, estereotipos y formas de segregación y discriminación⁽²⁹⁾. Una de ellas trata sobre quien decide en la familia como se gasta el dinero. Esta investigación encontró un mayor porcentaje de alto ITS_m en las

personas cuyas parejas (hombre) toman esas decisiones.

Hay evidencia empírica que la violencia familiar es más frecuente entre personas que la justifican o aprueban. La comprensión de las actitudes hacia la violencia contra las mujeres y los factores detrás de ellos son bastante importantes porque el vínculo entre violencia y su tolerancia o aceptación, están muy cerca y disminuye la probabilidad de que las víctimas o testigos denuncien la violencia e incluso inhibe la intervención de posibles ayudantes⁽³²⁾.

Esta investigación tiene como limitante ser un estudio de fuentes secundarias, no pudieron explorarse el grado de dependencia, la religiosidad como medio de incremento de la tolerancia, entre otras que permitirían una mejor caracterización de persona. Por otro lado, solamente se halló un estudio que también estudió la ENARES 2019- Perú pero el manejo de la variable dependiente: tolerancia se manejó como variable continua, lo que obliga a mayores análisis⁽³³⁾. Se recomienda otros estudios que permitan comprender mejor las diferencias geográficas existentes y sus peculiaridades en las relaciones familiares.

Finalmente se concluye que el porcentaje de ITS_m en la población peruana es alto y está asociado a factores individuales y socio culturales, así como por su participación en grupos, ocupaciones y redes sociales. Ello, hace más complejo las intervenciones posibles y sus niveles de aplicación, tanto a nivel individual, como en el Microsistema (relaciones interpersonales), el Mesosistema: (familia, escuela, grupo de pares), el Exosistema (contextos comunitarios o relacionales que rodean a los sistemas más próximos) y el Macrosistema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations. Declaration on the Elimination of Violence Against Women [Internet]. Al-Raida. 1994;11(67):28-29 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://alraidajournal.lau.edu.lb/images/issue067-page028.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Violencia contra la mujer [Internet]. Ginebra; 2021 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/violence-against-women>
3. Day T, McKenna K, Bowlus A. The Economic Costs

- of Violence Against Women: An Evaluation of the Literature [Internet]. United Nations; 2005 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/womenwatch/daw/vaw/expert%20brief%20costs.pdf>
4. Costa BM, Kaestle CE, Walker A, Curtis A, Day A, Toumbourou JW, *et al.* Longitudinal predictors of domestic violence perpetration and victimization: A systematic review. *Aggress Violent Beh.* 2015;24:261–72. DOI: 10.1016/j.avb.2015.06.001
 5. Puente-Martínez A, Ubillos-Landa S, Echeburúa E, Páez-Rovira D. Factores de riesgo asociados a la violencia sufrida por la mujer en la pareja: una revisión de meta análisis y estudios recientes. *An Psicol.* 2015;32(1):295–306. DOI: 10.6018/analesps.32.1.189161
 6. Goodman LA, Koss MP, Felipe Russo N. Violence against women: Physical and mental health effects. Part I: Research findings. *Appl Prev Psychol.* 1993;2(2):79–89. DOI: 10.1016/S0962-1849(05)80114-3
 7. Grose RG, Chen JS, Roof KA, Rachel S, Yount KM. Sexual and Reproductive Health Outcomes of Violence Against Women and Girls in Lower-Income Countries: A Review of Reviews. *J Sex Res.* 2021;58(1):1–20. DOI: 10.1080/00224499.2019.1707466
 8. Gartland D, Giallo R, Woolhouse H, Mensah F, Brown SJ. Intergenerational Impacts of Family Violence - Mothers and Children in a Large Prospective Pregnancy Cohort Study. *EClinicalMedicine.* 2019;15:51–61. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.08.008
 9. Lansford J, Deater-Deckard K, Bornstein M, Putnick D, Bradley R. Attitudes Justifying Domestic Violence Predict Endorsement of Corporal Punishment and Physical and Psychological Aggression towards Children: A Study in 25 Low- and Middle- Income Countries. *J Pediatr.* 2015;164(5):1208–13. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.11.060
 10. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2023, Nacional y Departamental [Internet]. INEI: 2024 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1950/libro.pdf
 11. Comité Estadístico Interinstitucional de la Criminalidad - CEIC. Perú: Femicidio y violencia contra la mujer 2015-2021 [Internet]. INEI: 2022 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1876/libro.pdf
 12. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional sobre Relaciones Sociales ENARES 2013 y 2015: principales resultados [Internet]. INEI: 2016 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1390/libro.pdf
 13. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional sobre Relaciones Sociales ENARES 2019: principales resultados [Internet]. INEI: 2019 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1390/libro.pdf
 14. World Health Organization. World report on violence and health [Internet]. WHO: 2002 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9241545615>
 15. Copp JE, Giordano PC, Longmore MA, Manning WD. The Development of Attitudes Toward Intimate Partner Violence: An Examination of Key Correlates Among a Sample of Young Adults. *J Interpers Violence.* 2019;34(7):1357–87. DOI: 10.1177/0886260516651311
 16. Tausch A. Multivariate analyses of the global acceptability rates of male intimate partner violence (IPV) against women based on World Values Survey data. *Int J Health Plann Manage.* 2019;34(4):1155–94. DOI: 10.1002/hpm.2781
 17. Politoff V, Crabbe M, Honey N, Mannix S, Mickle J, Morgan J, *et al.* Young Australians' attitudes to violence against women and gender equality: Findings from the 2017 National Community Attitudes towards Violence against Women Survey (NCAS) [Internet]. Sydney: ANROWS; 2019 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://anrows-2019.s3.ap-southeast-2.amazonaws.com/wp-content/uploads/2019/12/05051743/2017N-CAS-Youth-SubReport.pdf>
 18. Martín-Fernández M, Gracia E, Marco M, Vargas V, Santirso FA, Lila M. Measuring acceptability of intimate partner violence against women: Development and validation of the A-IPVAW scale. *Eur J Psychol Appl Leg Context.* 2018;10(1):26–34. DOI: 10.5093/ejpalc2018a3
 19. Barrientos Silva V. Violencia simbólica: Estudio sobre su impacto en las mujeres y el grupo familiar [Internet]. Lima: Ministerio de la Mujer y Poblaciones Vulnerables; 2019 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.mimp.gob.pe/omep/pdf/evidencias/Mimp2019d.pdf>
 20. Flood M, Pease B. Factors influencing attitudes to violence against women. *Trauma Violence Abus.* 2009;10(2):125–42. DOI: 10.1177/1524838009334131
 21. Ministerio de la Mujer y Poblaciones Vulnerables. Plan Nacional Contra la Violencia de Género 2016 – 2021 [Internet]. Lima: Diario Oficial El Peruano; 2016 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://centroderecursos.cultura.pe/es/registrobibliografico/decreto-supremo-que-aprueba-el-%E2%80%9Cplan-nacional-contra-la-violencia-de-g%C3%A9nero>
 22. Ministerio de la Mujer y Desarrollo Social. Plan Nacional Contra la Violencia hacia la Mujer 2009-2015 [Internet]. Lima: MINDES; 2009 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.mimp.gob.pe/files/direcciones/dgfc/diff/politicas_nacionales/9_PlanNacional_contra_la_Violencia_hacia_la_Mujer.pdf
 23. Ministerio de la Mujer y Poblaciones Vulnerables. Estrategia nacional de prevención de la violencia de género contra las mujeres “mujeres libres de violencia” [Internet]. Lima: MIMP; 2022 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2935181/Estrategia-Nacional-de-prevencion-de-la-violencia-de-genero-contra-las-mujeres.pdf>
 24. Naciones Unidas. Entender la pobreza desde la perspectiva de género [Internet]. Santiago de Chile: CEPAL; 2024 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/5918/1/S0400008_es.pdf
 25. Krieger N. Teorías para la Epidemiología Social en el Siglo XXI: una perspectiva ecosocial. *Int J Epidemiol.* 2001;30(4):668–77. DOI: 10.1093/ije/30.4.668
 26. Fondo de Desarrollo de las Naciones Unidas para la Mujer. Estudio sobre tolerancia social e institucional a la violencia basada en género en Colombia [Internet]. Bogotá: UNIFEM; 2010 [Fecha de acceso: 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: http://www.mdgfund.org/sites/default/files/GEN_ESTUDIO_Colombia_Tolerancia%20social%20e%20institucional%20a%20la%20violencia%20de%20genero.pdf
 27. Organización Panamericana de la Salud. Violencia contra la mujer en América Latina y el Caribe: análisis comparativo de datos poblacionales de 12 países [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2013 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/3470?show=full>
 28. Hernández W, Nureña C; Caparachín C, Ortega J, Durán RL, Uribe EJ, *et al.* Violencias contra las mujeres: la necesidad de un doble plural [Internet]. Lima: GRADE; 2019 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.grade.org.pe/publicaciones/violencias-contra-las-mujeres-la-necesidad-de-un-doble-plural/>
 29. Álvarez S. La autonomía personal y la autonomía relacional. *Análisis Filosófico.* 2015;35(1):13–26. DOI: 10.36446/af.2015.44
 30. Naciones Unidas. CEPAL. Romper el silencio estadístico para alcanzar la igualdad de género en el 2030. Aplicación del eje sobre sistemas de información de la Estrategia de Montevideo para la Implementación de la Agenda Regional de Género en el Marco del Desarrollo Sostenible 2030. [Internet]. Santiago de Chile: CEPAL; 2022 [Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/c42ae362-6d9e-465b-8887-17d369e095c4/content>
 31. Markowitz F. Attitudes and family violence: Linking intergenerational and cultural theories. *J Fam Violence.* 2001;16:205–18. DOI: 10.1023/A:1011115104282
 32. Bucheli M, Rossi M. Attitudes Toward Intimate Partner Violence Against Women in Latin America and the Caribbean. *SAGE Open.* 2019;9(3). DOI: 10.1177/2158244019871061
 33. Caira-Chuquineyra B, Fernández-Guzmán D, Orellana D, Pomareda Vera AE, Gómez CJ, Valencia PD, *et al.* Sociodemographic Factors Associated with Social Tolerance for Intimate Partner Violence in Peru: Evidence from the National Survey of Social Relations, 2019. *J Interpers Violence.* 2023;38(5–6):5262–81. DOI: 10.1177/08862605221120897

Validación de un instrumento para evaluar competencias en investigación en médicos: estudio psicométrico con modelo de Rasch y grupo de expertos

Validation of an instrument to assess research competencies in physicians: a psychometric study using the Rasch model and expert focus group

Daniel Baltasar O'Besso Monsalve^{1,a} , Rodrigo Manuel Espinoza Rojas^{1,b} ,
Manuel Sebastian Costa Chavez^{1,c} , Luis Felipe Rojas Cama^{1,d} 

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

^a Estudiante de medicina

^b Estudiante de medicina

^c Estudiante de medicina

^d Magister en docencia e investigación en salud

An Fac med. 2025;86(1):47-54./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29479>

Correspondencia:

Daniel Baltasar O'Besso Monsalve
daniel.obesso@alum.udep.edu.pe

Recibido: 20 de noviembre 2024

Aprobado: 4 de marzo 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

Conflicto de interés: Las autores declaran no tener conflictos de interés

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: DBOM: Conceptualización, metodología, análisis formal (estadístico, matemático, computacional), gestión de datos, redacción (primer borrador), redacción, revisión y edición, visualización y supervisión. RMER: Conceptualización, metodología, análisis formal (estadístico, matemático, computacional), gestión de datos, redacción (primer borrador), redacción, revisión y edición, visualización y supervisión. MSCC: Conceptualización, metodología, análisis formal (estadístico, matemático, computacional), gestión de datos, redacción (primer borrador), redacción, revisión y edición, visualización y supervisión. LFRG: Conceptualización, metodología, provisión de recursos, redacción (primer borrador), redacción, revisión y edición, visualización y supervisión.

El presente estudio forma parte de la tesis: Daniel Baltasar O'Besso Monsalve, Rodrigo Manuel Espinoza Rojas, Manuel Sebastian Costa Chavez. Validación de un instrumento para evaluar competencias en investigación en médicos: Estudio Psicométrico con modelo Rasch y Grupo de Expertos [tesis para optar al título de médico cirujano]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura; 2025.

Citar como: O'Besso D, Espinoza R, Costa M, Rojas L. Validación de un instrumento para evaluar competencias en investigación en médicos: estudio psicométrico con modelo de Rasch y grupo de expertos. An Fac med. 2025;86(1):47-54. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29479>

Resumen

Introducción. La validación de instrumentos de investigación es fundamental para asegurar la validez y confiabilidad de los resultados, lo que a su vez respalda la calidad de los estudios. **Objetivo.** Realizar un análisis psicométrico de la dimensión teórica de la «Prueba para evaluar las competencias en investigación» (PECI) y proponer una versión mejorada de esta dimensión. **Métodos.** Realizamos un análisis de bases secundarias con datos obtenidos de un estudio previo que aplicó este instrumento a médicos nombrados y contratados de Hospitales de Lima, Perú. Utilizamos la teoría de respuesta al ítem y el modelo de Rasch sobre la dimensión teórica del cuestionario. Además, tuvimos tres sesiones con expertos en investigación científica biomédica para recoger sugerencias y recomendaciones para mejorar los ítems de esta dimensión, las cuales fueron incorporadas a una versión final sugerida. **Resultados.** En la evaluación de los datos obtenidos en el estudio previo, la media del índice de dificultad fue 0,611 y del índice de discriminación 0,294. Todos los valores de infits y outfit fueron dentro del rango de 0,7 a 1,3. Ningún valor Q3 fue $\geq 0,5$. La PECI en su dimensión conocimiento teórico no cumplió el supuesto de unidimensionalidad. Recopilamos comentarios de cinco expertos y generamos una propuesta de mejora para la dimensión teórica. Nueve de los diez ítems requirieron cambios en su formulación y uno fue reformulado por completo. **Conclusión.** Este estudio presenta una propuesta mejorada de la dimensión teórica del instrumento PECI. Demostramos que instrumentos que fueron usados en estudios publicados son perfectibles en su validez y confiabilidad.

Palabras clave: Estudio de Validación; Psicometría; Encuestas y Cuestionarios; Grupos Focales (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. The validation of research instruments is essential to ensure the validity and reliability of the results, which in turn supports the quality of studies. **Objective.** To conduct a psychometric analysis of the theoretical dimension of the "Test to Assess Research Competencies" (PECI) and propose an improved version of this dimension. **Methods.** We performed a secondary data analysis using information from a previous study that applied this instrument to appointed and contracted physicians in hospitals in Lima, Peru. We applied item response theory and the Rasch model to the theoretical dimension of the questionnaire. Additionally, we held three sessions with experts in biomedical scientific research to gather suggestions and recommendations for improving the items in this dimension, which were incorporated into a proposed final version. **Results.** In the evaluation of the data obtained from the previous study, the average difficulty index was 0.611, and the discrimination index was 0.294. All infit and outfit values were within the range of 0.7 to 1.3. No Q3 value was ≥ 0.5 . The PECI, in its knowledge dimension, did not meet the unidimensionality assumption. We gathered feedback from five experts and developed a proposal to improve the theoretical dimension. Nine out of the ten items required changes in their wording, and one was completely reformulated. **Conclusion.** This study presents an improved version of the theoretical dimension of the PECI instrument. We demonstrated that instruments used in published studies could be further refined in terms of their validity and reliability.

Keywords: Validation Study, Psychometrics, Educational Measurement, Focus Groups (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La validación de los instrumentos de investigación es esencial para asegurar la confiabilidad y exactitud de los resultados en cualquier estudio^(1,2). Un instrumento validado respalda los hallazgos y reduce sesgos de medición que afecten la validez interna del estudio. Usualmente, los investigadores eligen instrumentos con validez de contenido, de constructo y de criterios, además, de medidas de confiabilidad aceptables; sin embargo, también resulta relevante realizar estudios psicométricos complementarios para aumentar la calidad de los instrumentos o tener una mejor aproximación sobre la validez de resultados de estudios previos^(3,4).

En 2022, Rojas y Contreras, publicaron una investigación que evalúa las competencias en investigación de médicos de hospitales de Lima⁽⁵⁾. Este instrumento fue tomado y adaptado de los estudios de González et al., Goleman y Boyatzis, quienes identificaron tres dimensiones de competencias en investigación: cognitiva, personal y social⁽⁶⁻⁸⁾. Los autores incorporaron la competencia teórica basada en los estudios de Rivas Tovar y Campos Céspedes cuyo contenido fue adaptado para formular 10 preguntas objetivas^(9,10). Este instrumento adaptado denominado PECEI "Prueba para evaluar las competencias en investigación" fue sometido a una prueba piloto en 32 médicos para evaluar la consistencia interna de los ítems en las competencias personal y social, sin embargo, no se realizó la validez del contenido de la competencia teórica.

Validar un instrumento que mida estas competencias es crucial para atender la creciente demanda de médicos competentes en la investigación científica. A su vez, evaluar estas competencias es fundamental, ya que su análisis puede mejorar la formación de los profesionales médicos y consecuentemente fortalecer su capacidad para generar producción científica de calidad⁽⁵⁾.

No contamos con antecedentes que hayan validado esta dimensión específica de la PECEI (la teórica). Por ello, consideramos un aporte, completar la validación del instrumento con la dimensión teórica. El objetivo de este estudio fue realizar

un análisis psicométrico de la dimensión de competencia teórica en investigación de un instrumento utilizado en un estudio publicado en una revista arbitrada⁽⁵⁾. Además, a partir de esos resultados recogimos sugerencias y comentarios de expertos en investigación para proponer una versión mejorada del instrumento.

MÉTODOS

Ámbito y diseño de estudio

Realizamos un estudio descriptivo, psicométrico con análisis de datos secundarios proveniente del estudio de Rojas y Contreras quienes aplicaron la PECEI a 100 médicos⁽⁵⁾. El proceso comenzó con la obtención del instrumento (paso 1), seguido por la obtención y limpieza de la base de datos utilizada en la publicación previa (paso 2). Luego, calculamos el índice de dificultad y el índice de discriminación (paso 3). Posteriormente, utilizamos el modelo Rasch (paso 4) y se organizó una reunión con expertos en investigación (paso 5). Durante esta reunión, se discutieron los resultados estadísticos y se recolectaron opiniones para mejorar la formulación de los ítems de la dimensión teórica (paso 6). Tras ello, se realizó el procesamiento de los resultados (paso 7), lo que permitió el diseño de una versión mejorada de la dimensión teórica (paso 8).

Descripción del instrumento PECEI

La PECEI fue adaptada por Rojas y Contreras en 2022, basada en informes de expertos y modelos de competencias en investigación de Goleman y Boyatzis^(7,8). Consta de 4 dimensiones: teórica, cognitiva, personal y social. Las dimensiones teórica y cognitiva se evaluaron binariamente (correcto = 1 / incorrecto = 0), con puntajes de 0 a 10 y 0 a 3, respectivamente. Las dimensiones personal y social se midieron en escala Likert (1-5), con rangos de 14 a 70 y 19 a 90, respectivamente. La puntuación total varió de 32 a 173 puntos.

Las competencias cognitiva, personal y social fueron basadas en estudios realizados por González et al., entre el 2008 y 2012^(6,11,12). La competencia teórica estuvo basada en los trabajos de Rivas Tovar y Campos Céspedes, quienes formularon 10 preguntas para evaluar la dimensión

mediante sub competencias^(9,10). La competencia teórica es una dimensión que mide el nivel de habilidad sobre investigación científica. En este sentido un investigador que presente todas las subcompetencias, tendrá un nivel de habilidad destacable en la dimensión teórica.

Las subcompetencias se evaluaron con los ítems del cuestionario: identificar un problema (ítem 1), elaborar una adecuada pregunta de investigación (ítem 2), revisar el estado del arte (ítem 3), usar tecnologías de información y comunicación (ítem 4), identificar diseños de estudio (ítem 7), conocer los principios de conducta responsable de investigación (ítem 5 y 8), conocer pruebas de validación de instrumentos (ítem 6), pruebas estadísticas (ítem 9) e identificar de estilos de escritura (ítem 10)^(9,10).

Recolección de datos

Solicitamos permiso para acceder a la base de datos del estudio primario que contenía un registros de 100 participantes y las variables: edad, sexo, estado civil, universidad de pregrado y posgrado, especialidad, lugar de trabajo, estatus de labor docente, tiempo en años de contrato y las claves marcadas para la dimensión teórica de la PECEI.

Preparamos la base en Microsoft Excel para su análisis. Todas las variables que no fueran de utilidad para el análisis, la discusión con expertos y los objetivos del estudio fueron eliminadas. La versión final incluía el código de los participantes y las respuestas marcadas para los 10 ítems de la competencia teórica. Finalmente, codificamos las respuestas con un valor de 0 (incorrecto) o 1 (correcto).

Recolectamos los comentarios de los expertos en investigación de manera presencial y virtual utilizando la aplicación *Zoom*. Para el desarrollo de la reunión tomamos en cuenta los resultados del análisis descriptivo, la teoría de respuesta al ítem (TRI) y el análisis mediante modelo de Rasch. Realizamos tres sesiones: en dos participaron dos expertos y en una, una experta.

Presentamos los ítems con los indicadores calculados y luego, ítem por ítem se les solicitó a los expertos su retroalimentación. Estos dieron recomendacio-

nes sobre el enunciado y las alternativas, así como sugerencias sobre el cuestionario en general. En las dos sesiones dónde hubo dos expertos hubo retroalimentación y comentarios entre ellos. En la última sesión con solo una experta, presentamos los comentarios proporcionados por los expertos en las reuniones anteriores para que pueda apoyar o refutar las opiniones.

Grabamos las sesiones y recopilamos comentarios en una base de datos anonimizada. La información proporcionada por los expertos sirvió para realizar cambios al cuestionario. Tomamos en cuenta todos los comentarios proporcionados y aplicamos los cambios. En caso de discrepancias entre los expertos, seleccionamos aquella opinión que estuvo apoyada por los resultados del análisis psicométrico.

Perfil de los expertos

Los expertos fueron docentes investigadores de una universidad privada en Lima, Perú, seleccionados por conveniencia. Cuatro eran médicos: dos docentes en metodología, estadística y redacción científica; otro en genética y ciencias básicas; y uno en gestión en salud. La quinta, ingeniera industrial, investigadora y docente en análisis y estadística de datos. Tres eran miembros de un comité de ética en investigación.

Análisis de datos

Incluimos a los participantes del estudio de Rojas y Contreras que respondieron a todas las preguntas del cuestionario. Calculamos la media de la sumatoria de puntos de los ítems. Aplicamos la Teoría de Respuesta al Ítem mediante la aplicación del modelo de Rasch. Utilizamos el programa *Jamovi*, específicamente, el módulo snowIRT. Utilizamos el modelo de Rasch pues permite analizar la relación entre un rasgo latente y la probabilidad de contestar de manera correcta un ítem de un cuestionario que mide ese rasgo. Los datos obtenidos mediante este análisis son evidencia sólida para saber si un ítem mide de forma correcta el constructo que dice medir⁽¹³⁾. En el caso de la dimensión teórica del PECl, evaluamos si los 10 ítems, de forma independiente, miden los conocimientos en investigación científica.

Evaluamos los supuestos requeridos para utilizar el modelo de Rasch. Para evaluar el supuesto de unidimensionalidad realizamos el análisis de componentes principales (ACP) mediante la rotación varimax⁽¹⁴⁾. Previamente, realizamos la prueba de esfericidad de Bartlett y la medida de idoneidad de la muestra para el análisis factorial con la prueba de Kayser-Meyer-Olkin (KMO-MSA).

La prueba de esfericidad de Bartlett verifica si la matriz de correlaciones se adecua al ACP. Se plantean dos hipótesis, nula (H_0) y alternativa (H_1). La H_0 afirma que la matriz de correlaciones es una matriz identidad dónde las correlaciones entre variables son cercanas a 0. La H_1 afirma que existen correlaciones entre las variables y, por lo tanto, es posible reducir la dimensionalidad de los datos. Rechazaremos la H_0 con un valor $p < 0,05$ ⁽¹⁵⁾.

La prueba KMO-MSA mide la proporción de varianza común entre las variables, indicando mayor idoneidad para el análisis a medida que el valor KMO es más alto. Calculamos el valor global para toda la dimensión teórica y consideramos un valor menor a 0,5 como indicador de que los datos no se ajustan al modelo⁽¹⁴⁾.

Corroboramos el principio de independencia local, el cual propone que los ítems de una prueba no se deben correlacionar entre ellos. Para ello, utilizamos el coeficiente de correlación Q3 y el valor MADaQ3, que es la media de los valores Q3. Consideraremos que no existe correlación con un valor menor a 0,5⁽¹⁶⁾; este corte también fue usado para MADaQ3.

Calculamos los *infits* y *outfits* para cada ítem. Estos valores son residuales de la respuesta individual, los cuales se definen como la diferencia entre la información observada comparada con lo esperado por el modelo. Los valores cercanos al cero o mucho mayores a la unidad reflejan que la información no se ajusta con el modelo de Rasch⁽¹⁷⁾. Consideramos como valores que indican ajuste al modelo los comprendidos entre 0,7 y 1,3⁽¹⁸⁾.

Utilizamos *Jamovi* versión 2.4.8 para graficar las curvas características del ítem (CCI). La CCI correlaciona un nivel determinado del rasgo con la probabilidad de responder correctamente un ítem⁽¹³⁾.

Para cada uno de los niveles de dominio de la dimensión teórica se obtiene una probabilidad de contestar correctamente cada ítem⁽¹⁹⁾.

Obtuvimos el índice de dificultad y el índice de discriminación utilizando *Microsoft Excel*. Para el cálculo del índice de dificultad tomamos como numerador el número de participantes que respondieron de manera correcta el ítem y el número total de respuestas como denominador. Respecto al índice de discriminación, dividimos a la muestra a la mitad. Para establecer estos dos grupos ordenamos los puntajes totales de los 10 ítems de los participantes. El grupo superior fue aquella mitad con los puntajes más altos y el grupo inferior, los que tuvieron peor desempeño. Finalmente, aplicamos la siguiente fórmula: (N° de participantes que respondieron correctamente al ítem en el grupo superior - N° de participantes que respondieron correctamente al ítem en el grupo inferior) / N° total de participantes.

Para la interpretación del índice de dificultad usamos los siguientes puntos de corte: $\leq 0,34$ (difícil), desde 0,35 hasta 0,59 (medianamente difíciles), desde 0,60 hasta 0,84 (medianamente fáciles) y $\geq 0,85$ (fáciles)⁽²⁰⁾. Para la interpretación del índice de discriminación usamos los intervalos: $\geq 0,40$ (muy buen ítem), desde 0,39 hasta 0,30 (razonablemente bueno, pero con posibilidad de mejora), desde 0,29 hasta 0,20 (ítems regulares, usualmente necesitan mejora), $\leq 0,19$ (ítem de pobre calidad, necesita mejora o ser rechazado)⁽²¹⁾.

Aspectos éticos

La investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de Piura, expediente N° PREMEO6202325. La base de datos analizada estuvo anonimizada.

RESULTADOS

Excluimos a 4 médicos del análisis por tener al menos una respuesta sin marcar. El promedio de los puntajes en el cuestionario fue 6,11 y la mediana 6,63. 63 de 96 médicos obtuvieron un puntaje ≥ 6 . Cuatro obtuvieron un puntaje de 10, siete un puntaje de 9 y diez un puntaje

de 8. Tres obtuvieron el puntaje total más bajo que fue de 2.

Índice de dificultad y discriminación de los ítems

El promedio del índice de dificultad fue 0,611. Clasificamos un ítem como fácil (#1), cuatro como medianamente fáciles (#2, 4, 5, 7), cuatro como medianamente difíciles (#3, 8, 9, 10) y uno como difícil (#6). El promedio del índice de discriminación fue 0,294. Dos ítems fueron muy buenos (#8 y 10), cuatro razonablemente buenos (#3, 6, 7 y 9), uno regular (#5) y tres de pobre calidad (#1, 2, 4) (Tabla 1).

Análisis de teoría de respuesta al ítem

El valor global de la prueba KMO-MSA fue 0,480 y la prueba de esfericidad de Bartlett resultó en $p < 0,001$. El ACP mostró la existencia de dos dimensiones (Tabla 2). El promedio de los valores Q3 fue 0,106 (MADaQ3). Ningún valor Q3 tuvo un valor $\geq 0,5$ y algunas correlaciones fueron negativas (Tabla 3). Todos los infits y outfits dentro del rango de 0,7 y 1,3 (Tabla 1).

Curvas características de los ítems

Siete ítems (#1, 2, 3, 4, 5, 7, 9) tuvieron una probabilidad del 50% de ser contestados de forma correcta con un nivel de habilidad promedio en la dimensión teórica (Figura 1).

Reuniones con expertos y modificación del cuestionario

Realizamos satisfactoriamente las 3 reuniones con los expertos en investigación y recolectamos todos los comentarios y sugerencias. Realizamos una propuesta de mejora de cada ítem con sus respectivas alternativas según lo discutido en las 3 reuniones (Tabla 4). De manera general, los expertos comentaron que era mejor tener 4 alternativas antes que 5. En consecuencia, los expertos recomendaron eliminar una alternativa (distractor) de cada ítem. 9 de los 10 enunciados recibió algún tipo de modificación y, sólo un ítem, el #10, fue reformulado por completo.

DISCUSIÓN

Los resultados indican que la dimensión teórica no se ajustó adecuadamente al ACP, ya que no se cumple el criterio de unidimensionalidad. Sin embargo, se cumple el principio de independencia local pues no se identificaron valores Q3 $\geq 0,5$. Algunas correlaciones fueron negativas. El índice de dificultad promedio fue de 0,611, mientras que el índice de discriminación promedio fue de 0,294. Además, siete ítems presentaron una probabilidad del 50% de ser respondidos correctamente con un nivel de habilidad promedio. Nueve de los diez enunciados fueron mo-

dificados de alguna manera, y solo un ítem fue completamente reformulado.

Nuestros hallazgos muestran que un instrumento al someterse a un riguroso análisis puede ser mejorado. Por lo tanto, debe validarse correctamente luego de ser adaptado o creado. Las propiedades psicométricas de un instrumento deben ser evaluadas y publicadas, ya que esto garantiza su calidad y proporciona respaldo para su uso por otros autores⁽³⁾. Nuestra intención con este análisis fue estudiar las propiedades psicométricas de un instrumento utilizado en un estudio publicado, y que afrontó la revisión por pares. Solo con la interpretación de estos resultados estadísticos evidenciamos que el instrumento podría mejorarse, lo cual fue consistente con la revisión de los expertos.

Según los resultados, los datos respetan el principio de independencia local y los *infits* y *outfits*, y se ajustan al modelo de Rasch. Sin embargo, no se cumple el principio de unidimensionalidad y la prueba KMO-MSA tuvo un valor menor a 0,5, lo cual demuestra una muy pobre adecuación al ACP⁽¹⁴⁾. De este resultado interpretamos que no todos los ítems miden lo mismo y esto se puede observar en que algunos valores Q3 tuvieron correlaciones negativas entre ítems. A pesar de esto, continuamos con el análisis mediante la TRI y el modelo de Rasch. Consideramos que el motivo de que la dimensión teórica

Tabla 1. Índice de dificultad, índice de discriminación, *infits* y *outfits* por ítem.

N° ítem	Índice de dificultad	Interpretación	Índice de discriminación	Interpretación	<i>Infit</i> ^a	<i>Outfit</i> ^a
1	0,948	Fácil	0,104	Pobre calidad, necesita mejorar o ser eliminado.	0,958	0,667
2	0,729	Medianamente fácil	0,083	Pobre calidad, necesita mejorar o ser eliminado.	1,149	1,194
3	0,531	Medianamente difícil	0,313	Razonablemente bueno pero con posibilidad de mejora.	1,044	1,049
4	0,833	Medianamente fácil	0,167	Pobre calidad, necesita mejorar o ser eliminado.	1,019	1,034
5	0,677	Medianamente fácil	0,271	Regular calidad, usualmente necesitan mejora.	0,973	0,939
6	0,208	Difícil	0,375	Razonablemente bueno pero con posibilidad de mejora.	0,909	0,833
7	0,698	Medianamente fácil	0,313	Razonablemente bueno pero con posibilidad de mejora.	0,957	0,951
8	0,365	Medianamente difícil	0,479	Muy buen ítem.	0,988	1,021
9	0,583	Medianamente difícil	0,375	Razonablemente bueno pero con posibilidad de mejora.	1,027	1,056
10	0,542	Medianamente difícil	0,458	Muy buen ítem.	0,958	0,952

^a *Infit* y *Outfit*: valores entre 0,7 y 1,3 indican ajuste al modelo.

Tabla 2. Análisis de componentes principales con cargas por ítem.

Ítems	Dimensiones	
	1	2
1	-	0,432
2	-	-
3	0,429	-
4	-	0,418
5	0,854	-
6	-	0,761
7	0,800	-
8	-	0,554
9	0,415	0,393
10	-	0,583

no sea unidimensional radica en que Rojas y Contreras adaptaron 9 sub-competencias a una sola dimensión ^(9,10).

En nuestra opinión y la de los expertos, la competencia teórica está enfocada en la redacción de un protocolo de investigación dejando de lado otros aspectos como la validez interna, sesgos, recojo de datos, entre otros ⁽²²⁾. 5 de los 10 ítems tratan sobre redacción del protocolo de investigación (#1, 2, 4, 5, 10). El resto de los ítems tienen como temática la búsqueda bibliográfica (#3), la validación de un instrumento (#6), los diseños de estudio (#7), ética en investigación (#8) y análisis estadístico (#9), todos con un solo ítem agrupados en un solo factor. Estos hallazgos son consistentes con la naturaleza compleja y multidimensional que tienen los conocimientos en investigación científica.

Cinco ítems fueron medianamente fáciles o fáciles y cinco medianamente difíciles o difíciles. Ocho ítems tuvieron necesidad de mejora. Interpretamos de las CCI que 7 ítems tenían una probabilidad de respuesta correcta mayor al 50% con un nivel de habilidad promedio en conocimientos en investigación.

A pesar de que el instrumento fue usado en un estudio publicado y que fue revisado por pares, la metodología usada conllevó a la modificación de 9 de 10 ítems. Los expertos recomendaron eliminar uno de los distractores, fundamen-

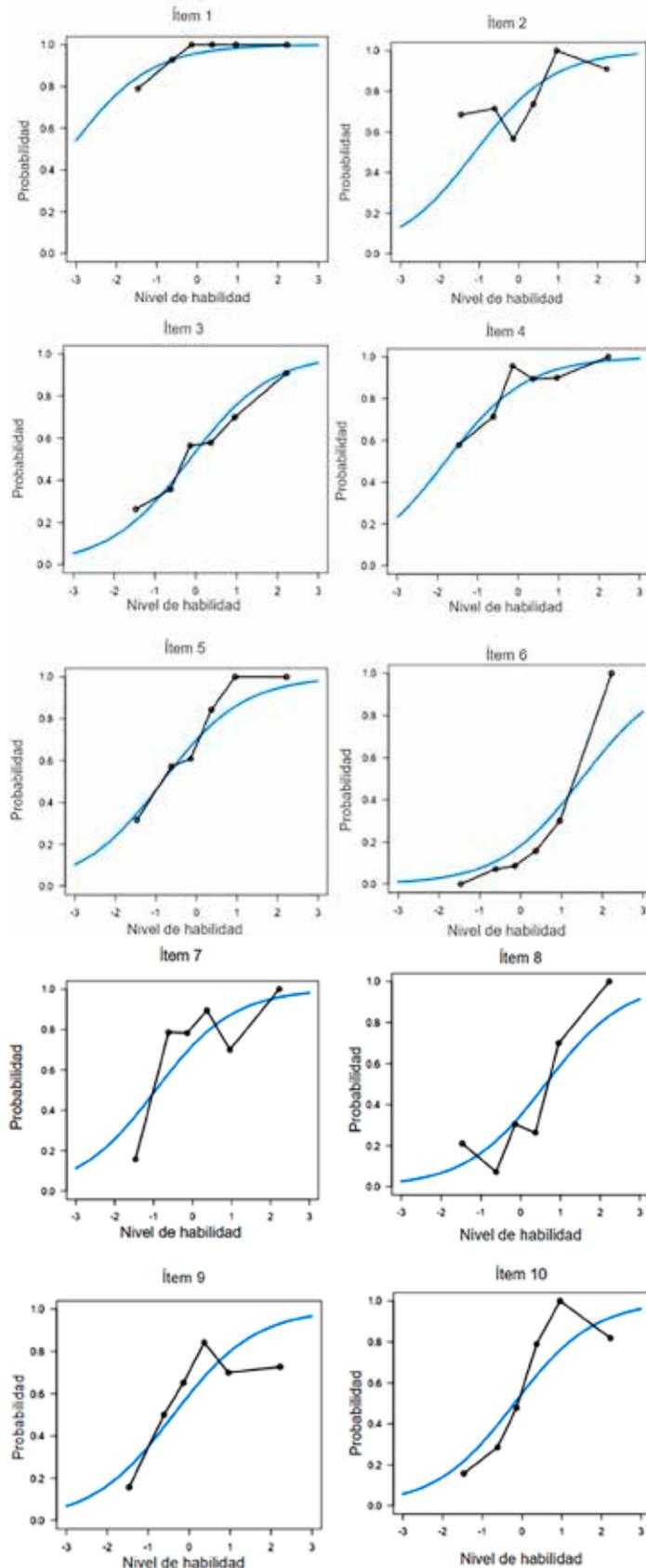


Figura 1. Curvas características de los ítems originales de la dimensión teórica.

Tabla 3. Matriz de correlación Q3 entre los ítems de la dimensión teórica.

Ítem	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	—									
2	-0,121	—								
3	0,048	-0,242	—							
4	-0,098	-0,150	-0,167	—						
5	0,009	0,041	-0,118	0,035	—					
6	0,026	0,028	-0,004	-0,042	0,008	—				
7	0,136	-0,160	-0,067	0,196	0,041	-0,361	—			
8	-0,026	-0,124	0,043	-0,283	-0,191	0,458	-0,169	—		
9	0,067	-0,288	-0,158	0,003	-0,041	-0,123	0,117	-0,099	—	
10	0,039	-0,215	-0,037	0,009	-0,086	0,084	0,026	-0,064	-0,077	—

Consideramos que valores por $\geq 0,5$ no respetan el supuesto de independencia local.

tando esta decisión en la presencia de distractores inadecuados o poco funcionales en todas las preguntas, los cuales parecían artificiales y comprometían la efectividad de la evaluación. Finalmente, aplicamos los cambios sugeridos por los expertos para generar una nueva versión del cuestionario.

La cantidad de modificaciones requeridas es la esperable dentro del proceso de validación de un instrumento. En otros estudios de diseño de instrumento, el juicio de expertos para la validación de contenidos suele generar modificaciones en el instrumento, lo cual no significa que esté mal diseñado si no, que es perfectible. El análisis mediante el modelo de Rasch brindó información a los expertos para contextualizar cada ítem y con dicha evidencia brindar sugerencias objetivas y basadas en evidencia.

Es imprescindible validar un instrumento antes de utilizarlo. Sin garantías de su validez y confiabilidad no se puede saber si mide realmente la variable que desea medir ⁽⁴⁾. Existen investigaciones que han evaluado psicométricamente instrumentos para medir conocimientos en investigación científica, sin embargo, estos no fueron realizados en médicos ^(23,24). No obstante, constituyen demostraciones de la pertinencia de estas validaciones antes de aplicar el instrumento en un nuevo estudio. Es fundamental destacar que el desarrollo y validación de un cuestionario

deben sustentarse en una base bibliográfica sólida y en un análisis riguroso ^(3,4).

Un estudio de 2023 diseñó un instrumento para medir competencias investigativas en docentes y estudiantes universitarios. Tras una revisión bibliográfica, elaboraron un cuestionario validado por expertos y fue ajustado tras una prueba piloto con 25 participantes, antes de aplicarlo a 304 personas. Evaluaron la confiabilidad con el alfa de Cronbach, el método de Hoyt y el de dos mitades de Rulon, y la validez con juicio de expertos y análisis factorial exploratorio (AFE). A diferencia de la PECE, que tiene una dimensión con nueve subdimensiones, este estudio presentó tres dimensiones con más ítems. Aunque la metodología y el contenido difieren del presente estudio, comparten el uso del análisis psicométrico utilizando las cargas por ítem del AFE en su caso y el ACP en el nuestro. Ambos métodos evidencia una estructura latente del instrumento ⁽²³⁾.

En 2023, otro estudio diseñó un instrumento para evaluar competencias en la elaboración de proyectos de investigación en estudiantes de enfermería. Siguiendo cinco etapas que fueron la validación por 15 expertos, la prueba piloto, el análisis factorial y técnicas como test-retest y el cálculo del alfa de Cronbach para evaluar la confiabilidad ⁽²⁴⁾. A diferencia del estudio de la PECE, este requirió múltiples etapas de validación, ya

que parte de las dimensiones de la PECE habían sido previamente estudiadas ⁽⁵⁾. No obstante, este artículo resalta la importancia de un análisis exhaustivo al desarrollar o adaptar un cuestionario, como lo evidencia la consulta con expertos, el análisis psicométrico y la extracción de dimensiones mediante ACP.

La calidad de los instrumentos utilizados en revistas científicas indizadas debe estar respaldada por un proceso riguroso de validación y ser descrita de manera detallada en la sección de métodos de los artículos originales. Además, el proceso de revisión por pares debe asegurar el cumplimiento del reporte de esta información, la cual es fundamental para valorar el riesgo de sesgo en la medición de los constructos estudiados ⁽²⁵⁾. Existen múltiples pasos, enfoques y estrategias que se pueden seguir para estudiar la confiabilidad y validez de un instrumento; por ejemplo, analizando la consistencia interna, realizando pruebas piloto, juicio de expertos y el análisis factorial exploratorio y confirmatorio ^(26,27). A su vez, se pueden implementar técnicas matemáticas y estadísticas variadas ^(28,29).

El estudio presentó limitaciones, como la imposibilidad de reunir a los cinco expertos simultáneamente y de corroborar el cumplimiento del supuesto de unidimensionalidad mediante una prueba piloto, para corroborar los ajustes realizados por los expertos. Como aspectos

Tabla 4. Ítem original, modificado y los cambios realizados junto a los comentarios de los expertos.

Ítem original	Ítem modificado	Cambios realizados y comentarios de expertos
<p>1. Se desea realizar una investigación, ¿Cuál es el primer paso para iniciar la elaboración de un protocolo de investigación?: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> La elaboración del objetivo general.</p> <p><input type="checkbox"/> Tener un asesor estadístico.</p> <p><input type="checkbox"/> Contar con artículos científicos.</p> <p><input type="checkbox"/> Identificar una problemática a resolver.</p> <p><input type="checkbox"/> Tener una base de datos.</p>	<p>1. Se desea realizar una investigación, ¿Cuál es el primer paso para iniciar la redacción de un protocolo de investigación?: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> La elaboración del objetivo general.</p> <p><input type="checkbox"/> Tener un asesor estadístico.</p> <p><input type="checkbox"/> Contar con artículos científicos.</p> <p><input type="checkbox"/> Identificar una problemática a resolver.</p>	<p>En el enunciado, cambiamos "elaboración" por "redacción". El cambio en el enunciado fue para mejorar la claridad ya que dos expertos lo consideraron confuso.</p> <p>Eliminamos la alternativa 5 por recomendación de los expertos. Además, ningún participante del estudio primario la marcó.</p> <p>Dos expertos comentaron que la pregunta era accesible para médicos sin formación en investigación y esto explica el índice de dificultad.</p>
<p>2. Identifique la característica de una adecuada pregunta de investigación: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Debe describir las variables demográficas.</p> <p><input type="checkbox"/> Describe las variables principales.</p> <p><input type="checkbox"/> Es similar al título más signos de interrogación.</p> <p><input type="checkbox"/> Es igual al objetivo general en condicional.</p> <p><input type="checkbox"/> Describe el año de la base de datos.</p>	<p>2. Identifique la característica de una buena estructura de una pregunta de investigación en salud: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Debe describir las variables demográficas.</p> <p><input type="checkbox"/> Describe las variables principales.</p> <p><input type="checkbox"/> Es similar al título más signos de interrogación.</p> <p><input type="checkbox"/> Es igual al objetivo general en condicional.</p>	<p>Los expertos comentaron que la pregunta generaba confusión. No estaba claro si preguntaba por la estructura (Modelo PICO) o por la calidad (Criterios FINER). Para ello, incluimos la frase "buena estructura de una pregunta de investigación en salud" en el enunciado.</p> <p>Eliminamos la alternativa 5. Los expertos la consideraron un mal distractor pues no tenía relación con la pregunta. Además, ningún participante del estudio primario la marcó.</p>
<p>3. Para realizar una búsqueda bibliográfica acertada, marque la mejor estrategia: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Buscar en google académico.</p> <p><input type="checkbox"/> Usar descriptores lógicos y lenguaje natural.</p> <p><input type="checkbox"/> Usar conectores lógicos y palabras clave.</p> <p><input type="checkbox"/> Realizar búsqueda avanzada y palabras usuales.</p> <p><input type="checkbox"/> Buscar tesis y artículos indexados.</p>	<p>3. Para realizar una búsqueda bibliográfica acertada, la mejor estrategia es utilizar: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Descriptores lógicos y lenguaje natural.</p> <p><input type="checkbox"/> Conectores lógicos y palabras clave.</p> <p><input type="checkbox"/> Búsqueda avanzada y palabras usuales.</p> <p><input type="checkbox"/> Tesis y artículos indexados.</p>	<p>Complementamos el enunciado con la frase "es utilizar".</p> <p>Eliminamos los conectores de las alternativas. Según los expertos esto evitaría que se utilice método de resolución de exámenes.</p> <p>Eliminamos la alternativa 1. Los expertos la consideraron un mal distractor. Además, fue marcada por solo 4 personas en el estudio primario.</p>
<p>4. Seleccione una herramienta tecnológica que permite organizar las fuentes bibliográficas: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Publisher.</p> <p><input type="checkbox"/> Zotero.</p> <p><input type="checkbox"/> SPSS.</p> <p><input type="checkbox"/> Word.</p> <p><input type="checkbox"/> Excel.</p>	<p>4. Seleccione la mejor herramienta tecnológica que permite gestionar las fuentes bibliográficas: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Publisher®.</p> <p><input type="checkbox"/> Zotero®</p> <p><input type="checkbox"/> APA.</p> <p><input type="checkbox"/> Excel®.</p>	<p>Reformulamos el enunciado a "Seleccione la mejor herramienta tecnológica que permite gestionar las fuentes bibliográficas". Los expertos mencionaron que todas las alternativas podrían ser correctas porque el enunciado pregunta por programas para organizar fuentes bibliográficas. Sugirieron el uso específico de la palabra "Gestionar".</p> <p>Los expertos sugirieron que debíamos incluir el símbolo de marca registrada en las alternativas.</p> <p>Cambiamos Word por APA como distractor. Sustentaron que el cambio de "Word" por "APA" plantea un mejor distractor.</p> <p>Eliminamos la alternativa 3.</p>
<p>5. Para evitar el plagio durante la elaboración de la base teórica debe realizar lo siguiente: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Insertar ideas de los autores directamente.</p> <p><input type="checkbox"/> Parafrasear y citar a sus autores.</p> <p><input type="checkbox"/> Citar y copiar el contenido de los artículos.</p> <p><input type="checkbox"/> Entrecomillar lo copiado.</p> <p><input type="checkbox"/> Añadir contenido de tesis.</p>	<p>5. Para evitar el plagio durante la redacción de la base teórica en una investigación médica se debe realizar lo siguiente: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Insertar ideas de los autores directamente.</p> <p><input type="checkbox"/> Parafrasear y citar a sus autores.</p> <p><input type="checkbox"/> Citar y copiar el contenido de los artículos.</p> <p><input type="checkbox"/> Entrecomillar lo copiado.</p>	<p>En el enunciado, cambiamos "elaboración" por "redacción" y agregamos la frase "investigación en medicina". Según los expertos, esto serviría para contextualizar a un paso específico del proceso investigativo y clarificar el tipo de investigación pues, no solo se investiga en medicina.</p> <p>Eliminamos la alternativa 5 porque la consideraron un mal distractor en comparación al resto.</p>
<p>6. Elija una prueba para validar un instrumento de recolección de datos: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Prueba de consistencia</p> <p><input type="checkbox"/> Prueba de rachas.</p> <p><input type="checkbox"/> Sensibilidad y especificidad.</p> <p><input type="checkbox"/> Juicio de expertos.</p> <p><input type="checkbox"/> Rho Spearman.</p>	<p>6. De los siguientes, ¿Cuál es el mejor método para contribuir en la validación de un instrumento de recolección de datos?: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Prueba de consistencia.</p> <p><input type="checkbox"/> Prueba de rachas.</p> <p><input type="checkbox"/> Juicio de expertos.</p> <p><input type="checkbox"/> Rho Spearman.</p>	<p>Reformulamos el enunciado a "De los siguientes, ¿Cuál es el mejor método para contribuir en la validación de un instrumento de recolección de datos?: (marque una)" Los expertos lo consideraron importante para evitar confusiones.</p> <p>Eliminamos la alternativa 3. Los expertos no llegaron a un consenso sobre qué alternativa eliminar. Decidimos eliminar la 3 porque fue la menos marcada en el estudio primario.</p>
<p>7. Es un diseño que presenta aleatorización, medición antes y después de la intervención y controles: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Transversal.</p> <p><input type="checkbox"/> Longitudinal.</p> <p><input type="checkbox"/> Ensayo Clínico aleatorizado.</p> <p><input type="checkbox"/> Casos y controles.</p> <p><input type="checkbox"/> Cohortes.</p>	<p>7. En investigación médica, es un diseño que presenta aleatorización, medición antes y después de la intervención y controles: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Longitudinal.</p> <p><input type="checkbox"/> Experimento.</p> <p><input type="checkbox"/> Casos y controles.</p> <p><input type="checkbox"/> Cohortes.</p>	<p>En el enunciado, agregamos la frase "En investigación médica". Este cambio tuvo el objetivo de contextualizar la pregunta.</p> <p>Eliminamos la alternativa 1. Los expertos la consideraron un mal distractor por ser el único tipo de investigación que no incluía temporalidad.</p> <p>Cambiamos la alternativa 3 a "Experimento" por sugerencia de los expertos. De este modo todas las alternativas tienen una extensión similar sin modificar el significado de la respuesta.</p>
<p>8. Dejar que el paciente decida acerca de su tratamiento o del ingreso a un estudio, cumple con la ética en el principio de: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Respeto.</p> <p><input type="checkbox"/> No maleficencia.</p> <p><input type="checkbox"/> Justicia.</p> <p><input type="checkbox"/> Autonomía.</p> <p><input type="checkbox"/> Beneficencia.</p>	<p>8. Dejar que el paciente decida acerca de su tratamiento o del ingreso a un estudio científico, ¿con qué principio de bioética se correlaciona?: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Respeto.</p> <p><input type="checkbox"/> Justicia.</p> <p><input type="checkbox"/> Autonomía.</p> <p><input type="checkbox"/> Beneficencia.</p>	<p>En el enunciado, especificamos "estudio científico" y agregamos la frase "¿Con qué principio de la bioética se correlaciona?".</p> <p>Los expertos comentaron que este cambio especificaba a qué aspecto de la bioética hacía referencia la pregunta.</p> <p>Eliminamos la alternativa dos.</p>
<p>9. Seleccione la prueba estadística que permite la comparación de medias: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Chi cuadrada.</p> <p><input type="checkbox"/> Rho spearman.</p> <p><input type="checkbox"/> Kruskal Wallis.</p> <p><input type="checkbox"/> OR y RR.</p> <p><input type="checkbox"/> T de Student.</p>	<p>9. Seleccione la prueba estadística que permite la comparación de medias: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Chi cuadrada.</p> <p><input type="checkbox"/> Rho spearman.</p> <p><input type="checkbox"/> Riesgo relativo.</p> <p><input type="checkbox"/> T de Student.</p>	<p>Eliminamos la alternativa 3.</p> <p>Sustituimos la alternativa 4 por solo una prueba "Riesgo relativo". Los expertos mencionaron que usar abreviaturas no era correcto. Además, es la única alternativa que presenta dos pruebas.</p>
<p>10. Seleccione una característica del estilo APA: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Citas numeradas.</p> <p><input type="checkbox"/> Números en orden.</p> <p><input type="checkbox"/> Lista de autores en orden alfabético.</p> <p><input type="checkbox"/> Similar a vancouver.</p> <p><input type="checkbox"/> Tablas y gráficos a colores.</p>	<p>10. Seleccione una característica del estilo Vancouver: (marque una)</p> <p><input type="checkbox"/> Citas con el apellido del autor y año.</p> <p><input type="checkbox"/> Citas numeradas en el texto.</p> <p><input type="checkbox"/> Lista de autores en orden alfabético.</p> <p><input type="checkbox"/> Citas con notas al pie de página.</p>	<p>Reformulamos totalmente el ítem 10 a una pregunta relacionada con el estilo Vancouver.</p>

Las alternativas resaltadas en negrita corresponden a las respuestas correctas.

positivos, las reuniones con grupos reducidos permitieron que los expertos tuvieran más tiempo para explayarse y realizar más sugerencias sobre los ítems. Además, identificamos áreas de mejora de la dimensión teórica mediante el modelo de Rasch. Finalmente, realizamos ajustes dirigidos a optimizar el instrumento, validando el contenido de este con los hallazgos derivados del análisis de teoría de respuesta al ítem.

En conclusión, al analizar la dimensión teórica de la PECE observamos que esta dimensión se adecua parcialmente al modelo de Rasch, al cumplirse 2 de los 3 supuestos. En base a los hallazgos de la teoría de respuesta al ítem aplicado al instrumento, el juicio de expertos recomendó modificaciones en todos los ítems. Demostramos que incluso instrumentos usados en estudios publicados son susceptibles de mejora, en función de la calidad de validación previo a su uso en una investigación. Nuestro estudio es relevante para el desarrollo de nuevos instrumentos que evalúan las competencias en investigación en los médicos. Esperamos que esta nueva versión del instrumento pueda usarse y aplicarse en investigaciones futuras.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Franco Romaní de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de Piura por su apoyo con el análisis estadístico y la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Heale R, Twycross A. Validity and reliability in quantitative studies. *Evid Based Nurs*. 2015;18(3):66-7. DOI: 10.1136/eb-2015-102129.
- Souza AC de, Alexandre NMC, Guirardello EB. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiol Serv Saude*. 2017; 26(3):649-659. DOI: 10.5123/S1679-49742017000300022.
- López R, Avello R, Palmero D, Sánchez S, Quintana M. Validación de instrumentos como garantía de la credibilidad en las investigaciones científicas. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2019 [citado el 19 de noviembre de 2024]; 48(Suppl 1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572019000500011&lng=es. Epub 01-Dic-2019.
- Argibay J. C. Técnicas Psicométricas. cuestiones de validez y confiabilidad. *Subjetividad y Procesos Cognitivos* [Internet]. 2006 [citado el 19 de noviembre de 2024]; (8):15-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=339630247002>
- Rojas-Cama L, Contreras C. Competencias en investigación y producción científica en médicos de hospitales e institutos de salud de Lima, Perú. *An Fac med*. 2022;83(2):95-103. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i2.22240>
- González C, Tomimbeni S, Corigliani S, Gentes G, Ginocchio A, Morales MM. Evaluación de competencias requeridas para investigar [Internet]. En *Anuario de Investigaciones de la Facultad de Psicología*; 2012 [citado 2024, noviembre 27]. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/aifp/article/view/2904>
- Goleman D. *Inteligencia Emocional*. En: Penguin Random House Grupo USA; 2003. p. 582.
- Boyatzis R. *The Competent Manager: A Model for Effective Performance*. En: John Wiley & Sons; 1982. p. 342.
- Rivas Tovar L. Las nueve competencias de un investigador. *Investig Adm*. 2011;(108):34-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=456045339003>
- Campos J, Madriz L, Brenes O, Rivera Y, Viales M. Competencias investigativas en el personal académico de la Escuela de Ciencias de la Educación de la Universidad Estatal a Distancia, Costa Rica. *Cuadernos de Investigación UNED Res J*. 2012;4(2):273-82. DOI: <https://doi.org/10.22458/urj.v4i2.16>
- Corigliani S, Tomimbeni S, Ginocchio A. La Evaluación De Las Competencias Cognitivas Para Investigar: Situaciones De Prueba [Internet]. 2009 [citado 27 de septiembre de 2024]; Disponible en: https://www.academia.edu/26982065/La_Evaluaci%C3%B3n_De_Las_Competencias_Cognitivas_Para_Investigar_Situaciones_De_Prueba.
- Tomimbeni S, González C, Corigliani S, Salvetti M. Concepciones de expertos sobre las competencias para investigar en psicología. *Enseñ. invest. psicol*. 2011;16(1):5-13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/292/29215963001.pdf>
- Agustín T. Análisis de Rasch para todos. En: Agustín T (Editor). *Análisis de Rasch para todos. Una guía simplificada para evaluadores educativos*. México: Instituto de Evaluación e Ingeniería Avanzada. 2013. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Wendel_Dos_Santos3/post/How_to_compare_frequency_of_yes_responses_on_a_multi-item_survey/attachment/59d6590c79197b80779aeb4e/AS3A540895440064512%401505970930169/download/LibroRaschXTodos.pdf
- Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: una guía práctica, revisada y actualizada. *An. Psicol*. 2014;30(3):1151-69. DOI: 10.6018/analesps.30.3.199361.
- López-Aguado M, Gutiérrez-Provecho L. Cómo realizar e interpretar un análisis factorial exploratorio utilizando SPSS. *REIRE Rev Innovació Recer En Educ*. 2019;12(2):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1344/reire2019.12.227057>.
- Tavakol M, Dennick R. Psychometric evaluation of a knowledge based examination using Rasch analysis: an illustrative guide: AMEE guide no. 72. *Medical Teacher*. 2013;35(1):e838-48. DOI: 10.3109/0142159X.2012.737488.
- Christensen K, Kreiner S, Mesbah M. *Rasch Models in Health*. En: Christensen K, Kreiner S, Mesbah M (Editores). *Rasch Models in Health*. Estados Unidos: John Wiley & Sons. 2013:386. DOI:10.1002/9781118574454.
- Bond T, Yan Z, Heene M. *Applying the Rasch Model*. En: Bond T, Yan Z, Heene M (Editores). *Applying the Rasch Model. Fundamental Measurement in the Human Sciences*. 4. Estados Unidos: Routledge. 2020:455. DOI: <https://doi.org/10.4324/9780429030499>.
- Matas-Terrón A. Introducción al análisis de la Teoría de Respuesta al Ítem. En: Matas-Terrón A, Aidesoc (Editores). *Introducción al análisis de la Teoría de Respuesta al Ítem*. Aidesoc [Internet]. 2010. [citado 27 de septiembre de 2024] Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/4711/TRI_aidesoc_2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Doran R. Basic measurement and evaluation of science instruction. En: Doran R (Editor). *Basic measurement and evaluation of science instruction*. Estados Unidos: National Science Teachers Association. 1980:131.
- Ebel R, Frisbie D. *Educational measurements*. En: Ebel R, Frisbie D (Editores). *Educational measurements*. Estados Unidos: Prentice-Hall. 1991:232.
- Indrayan A. Elements of medical research. *Indian J Med Res*. 2004;119(3):93-100.
- Rios P, Ruiz C, Paulos T, León R. Desarrollo de una escala para medir competencias investigativas en docentes y estudiantes universitarios. *Areté, Revista Digital del Doctorado en Educación*. 2023;9(17):147-169. DOI: <https://doi.org/10.55560/arete.2023.17.9.7>
- Landeros-Olvera E, Garita-Alonso M, Rangel-González R, Ramirez-Girón N. Diseño de un instrumento de valoración de competencias para construir proyectos de investigación con estudiantes de enfermería. *Index Enferm* [Internet]. 2023 [citado 18 de octubre de 2024];32(1). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1132-12962023000100013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Carretero-Dios, H, Pérez C. Normas para el desarrollo y revisión de estudios instrumentales. *Int. J. Clin. Health Psychol* [Internet]. 2005;5(3):521-551. [citado el 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33705307>
- Arribas, M. Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas prof.* [Internet]. 2004 [citado el 6 de noviembre de 2024];5(17):23-29. Disponible en: https://www.enferpro.com/documentos/validacion_cuestionarios.pdf.
- Muñoz J, Fonseca-Pedrero E. Diez pasos para la construcción de un test. *Psicothema*. 2019;31:7-16. DOI:10.7334/psicothema2018.291.
- Pedrosa I, Suárez-Álvarez J, García-Cueto E. Evidencias sobre la Validez de Contenido: Avances Teóricos y Métodos para su Estimación. *Acción psicol*. 2014;10(2):3. DOI: <https://dx.doi.org/10.5944/ap.10.2.11820>.
- Soriano A. Diseño y validación de instrumentos de medición. *Diálogos*. 2015;13:19-40. DOI: <https://doi.org/10.5377/dialogos.v0i14.2202>.

Características epidemiológicas de los pacientes quemados atendidos en los servicios de emergencias de establecimientos del Ministerio de Salud en Perú

Epidemiological characteristics of burns patients treated in the emergency services of Ministry of Health facilities in Peru

Viviana L. Comejo-Luyo^{1,a}, María A. Alvarado-Tan^{1,a}, César S. Neciosup-Farge^{1,a}, Diana G. Ocsas-Pinedo^{1,a}, Christian E. Sheen-Vargas^{1,a}, Josemaría Vallejos-Montoya^{1,a}, Edwin Neciosup Orrego^{1,b}

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

^a Estudiante de medicina humana

^b Médico epidemiólogo

An Fac med. 2025;86(1):55-60./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30276>

Correspondencia:

Viviana Lucero Comejo Luyo
viviana.comejo@alum.uddep.edu.pe

Recibido: 27 de noviembre 2024

Aprobado: 25 de enero 2025

Publicación en línea: 17 de febrero 2025

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado

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

Contribuciones de autoría: VC, MA, CS y EN participaron en la conceptualización. VC, MA, CN y EN participaron en la metodología y diseño del estudio. VC, MA, CN, DO y JV participaron en la validación del manuscrito. La recolección de la data estuvo a cargo de VC, MA, CN y DO. La visualización la realizó VC y CN. La supervisión estuvo a cargo de VC. MA y CS se encargan de la administración del proyecto. CN, DO, JV y EN realizaron la corrección de la data. Todos los autores participaron en la escritura final, edición, revisión y aprobación de la versión final del manuscrito.

Citar como: Comejo-Luyo V, Alvarado-Tan M, Neciosup-Farge C, Ocsas-Pinedo D, Sheen-Vargas C, Vallejos-Montoya J, et al. Características epidemiológicas de los pacientes quemados atendidos en los servicios de emergencias de establecimientos del Ministerio de Salud en Perú. An Fac med. 2025;86(1):55-60. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30276>

Resumen

Introducción. Las quemaduras son un problema de salud pública por sus consecuencias y carga en los sistemas de salud. **Objetivo.** Describimos las características epidemiológicas de las quemaduras atendidas en los servicios de emergencias de los establecimientos del Ministerio de Salud (MINSA) del Perú. **Métodos.** Realizamos un estudio observacional descriptivo con los datos de los pacientes registrados en la base de datos «Morbilidad en emergencia hospitalaria - MINSA» entre enero del 2021 hasta abril del 2022. **Resultados.** Identificamos 10 093 casos de quemaduras. Hubo mayor frecuencia en niños de 1 a 4 años con 2805 casos (27,7%). 250 pacientes fueron catalogados como «gran quemado». Los establecimientos de nivel de atención II-1 y II-2 son los que más atienden pacientes quemados y hubo mayor frecuencia de quemaduras de segundo grado (53,2%). **Conclusión.** Las quemaduras generan una importante demanda en los servicios de emergencia de establecimientos de salud del MINSA.

Palabras clave: Quemaduras; Morbilidad; Servicios Médicos de Urgencia; Urgencias Médicas; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Burns are a public health problem because of their consequences and burden on health systems. **Objective.** We describe the epidemiological characteristics of burns treated in the emergency services of the Ministry of Health (MINSA) facilities in Peru. **Methods.** We conducted a descriptive observational study with data from patients registered in the database 'Morbidity in hospital emergency - MINSA' between January 2021 and April 2022. **Results.** We identified 10 093 cases of burns. There was a higher frequency in children aged 1 to 4 years with 2805 cases (27.7%). 250 patients were categorized as major burns. Level II-1 and II-2 health centers are the ones that most frequently treat burn patients and there was a higher frequency of second-degree burns (53.2%). **Conclusion.** Burns generate an important demand in the emergency services of MINSA health facilities.

Keywords: Burns; Morbidity; Emergency Medical Services; Emergencies; Peru (fuente: MeSH NCBI).

INTRODUCCIÓN

La incidencia de quemaduras en el 2019 ⁽¹⁾ superó los 8 millones de casos a nivel global. Las quemaduras causan un significativo número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en países de bajos y medianos ingresos ^(2,3), y ocasiona la muerte de ~180 mil personas en el mundo ⁽⁴⁾. En 2015, las quemaduras produjeron una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 2,5 por 100 000 habitantes ⁽⁵⁾, África fue el continente con una mayor cantidad de quemaduras fatales (23,5%) ⁽⁶⁾. En América, los países del Caribe tienen la mayor tasa de incidencia estandarizada por edad, y Cuba es el país con un mayor incremento ⁽¹⁾.

En 2019, según el HIS del Ministerio de Salud (MINSa) del Perú hubo 39 211 casos de quemaduras; las regiones con mayores incidencias fueron Amazonas, Pasco, Huancavelica, Apurímac y Madre de Dios. A nivel ecológico, los principales factores asociados fueron la alta densidad poblacional, el analfabetismo y la pobreza ^(1,7). El grupo etario más afectado fueron los niños menores de 5 años y las localizaciones del cuerpo más comprometidas fueron las zonas distales de los miembros superiores e inferiores ⁽⁸⁾.

En Perú, los establecimientos de salud de diverso nivel de complejidad atienden pacientes quemados ⁽⁹⁾; la puerta de entrada son las emergencias, así los casos registrados en estos servicios brindan una buena aproximación de la ocurrencia de quemaduras. A pesar de ello, los registros de atención de pacientes quemados no han sido analizados a nivel nacional. Por ello, este estudio describe las características epidemiológicas de las personas con quemaduras atendidas en los servicios de emergencias de los establecimientos del MINSa del Perú.

MÉTODOS

Diseño y ámbito de estudio

Realizamos un estudio observacional descriptivo de bases secundarias. Accedimos a la Plataforma Nacional de Datos Abiertos para extraer la base de datos «Morbilidad en emergencia hospitalaria», publicada por el MINSa del Perú. Dicha base registra las atenciones en las unidades

de emergencia de los establecimientos de salud del Perú entre enero del 2021 y abril del 2022.

Participantes

Los criterios de inclusión fueron pacientes quemados registrados de la base de datos, con códigos T20.0 a T32.9 según la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10) y que acuden a los servicios de atención de emergencias de los establecimientos del MINSa. Los criterios de exclusión fueron no tener información completa respecto a las variables y tener quemaduras solares (L55.0 a L55.9) o secuelas de quemaduras (T95.0 a T95.9).

Trabajamos con los casos que cumplieron los criterios de selección. La plataforma contenía 2 370 157 atenciones, de los cuales excluimos 195 986 por información incompleta respecto al diagnóstico CIE-10. Tras aplicar los demás criterios de exclusión (correspondientes a otros diagnósticos) quedaron 11 625 atenciones. Eliminamos los casos con más de una atención, la muestra analizada fue 10 093 personas atendidas (Figura 1 de material suplementario). Este estudio tuvo como unidad de análisis al atendido cuyo primer diagnóstico en su primera atención en un establecimiento de salud fue la quemadura. No analizamos las atenciones en un mismo establecimiento de salud, pues generarían datos de un mismo paciente por múltiples atenciones para un mismo evento de quemadura.

Variables

La base de datos fue elaborada en el programa Excel. Utilizamos las variables: identificador de paciente, edad, sexo, diagnóstico CIE-10, identificador de los establecimientos y fecha de atención. Para este análisis usamos las tablas informativas de la plataforma de datos abiertos del MINSa. Estas fueron una tabla de edad, que incluye intervalos de edad (quinquenos) y grupos etarios según MINSa (ciclo de vida). La tabla de establecimientos, incluye el código RENAES, la categorización, el nombre y la ubicación de estos por regiones del país; y la tabla de diagnósticos del CIE-10, que incluye el código CIE-10, el nombre, grupo y capítulo del diagnóstico. Asimismo, se consultó el Registro Nacional de IPRESS

de la plataforma de datos abiertos del Gobierno del Perú.

Análisis de datos

Los resultados fueron presentados en frecuencias y porcentajes para evaluar la proporción de las quemaduras según las variables analizadas. Utilizamos las proyecciones de población de 2020 proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) para cada región, y estas estimaciones sirvieron como denominador para estimar la incidencia acumulada de quemaduras por cada 100 000 habitantes. A partir de las incidencias construimos cuartiles que fueron usados para elaborar un mapa nacional de densidad según la incidencia acumulada.

Aspectos éticos

Los datos fueron obtenidos de una base de datos abierta. El protocolo de investigación tuvo aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de Piura. El protocolo fue registrado en el Registro de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA) (Código: EI00000003175).

RESULTADOS

La morbilidad quemaduras y corrosiones se ubicó en la posición 45 entre los primeros 50 motivos de atención en los servicios de emergencias. Representa una proporción del 0,6% (10 093 casos) del total de atendidos por todas las causas.

Entre los casos, 5129 fueron mujeres (50,6%). El grupo etario más afectado fue de 0 a 4 años con 2805 casos (27,7%), seguido de los niños de 5 a 9 años ($n = 1217$, 12,0%) y de 10 a 14 años ($n = 781$, 7,7%). Mientras que, entre los adultos, fue más frecuente entre aquellos de 20 a 24 años ($n = 788$, 7,8%) y 25 a 29 años ($n = 733$, 7,2%) (Figura 1).

Entre los varones, el 31,5% ($n = 1581$) tuvieron 0 a 4 años; entre las mujeres el 23,9% ($n = 1224$) tuvo esa edad. También hubo una mayor proporción de afectados varones en el grupo de 5 a 9 años (13,4% versus 10,6%). Entre adultos de 20 a 64 años, las mujeres tuvieron una mayor proporción de afectadas comparados con los varones (Figura 1).

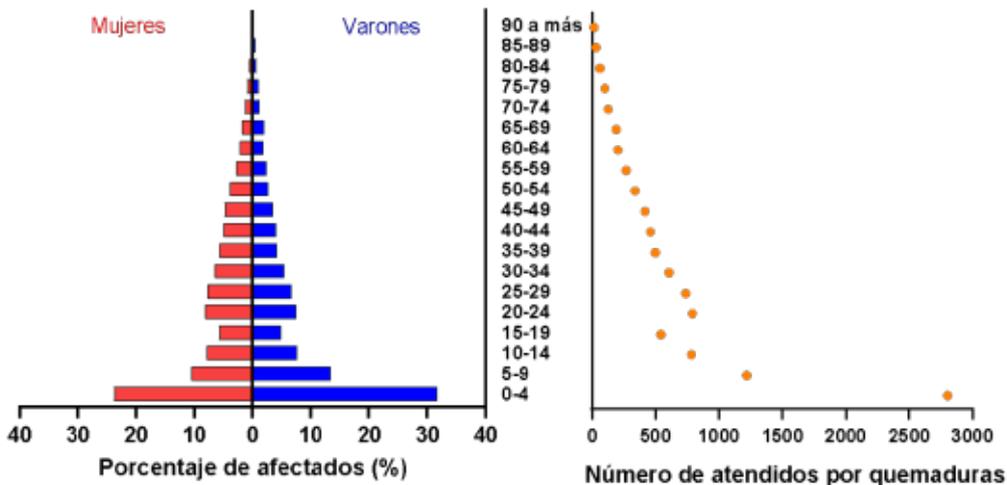


Figura 1. Atendidos por quemaduras en servicios de emergencia de establecimientos del Ministerio de Salud, enero 2021 – abril 2022. A la izquierda un gráfico de pirámide que muestra la distribución de pacientes quemados según grupo etario, en cada sexo. A la derecha un gráfico de puntos muestra el número de atendidos por quemadura según grupo etario. El total de atendidos fue 10 093, 48 personas fueron atendidas en más de un establecimiento de salud.

El mes con más casos durante el 2021 fue diciembre con 849 atendidos (11% de casos para dicho año), seguido de octubre (788 casos) y agosto (755 casos). Las regiones con las mayores incidencias acumuladas fueron Callao, Moquegua, Ica, San Martín, Tumbes y Junín. Lima, a pesar de ubicarse en el cuartil 3, con una incidencia acumulada de 38,4 por 100 000 habitantes, fue la región con más

atendidos (4083 casos) (Figura 2). En todas las regiones los establecimientos de salud fueron en su mayoría de nivel I-1 a I-4 (Tabla 1 de material suplementario).

Los dos establecimientos con más atendidos fueron el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) (673 casos) y el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSNSB) (417 casos) (Tabla 1).

Según el nivel de atención del establecimiento, se encontró una mayor cantidad de atendidos en los de nivel II-1, con 2986 casos (28,3%) (Tabla 2 de material suplementario).

El número de atenciones por quemaduras fue de 11 625 y la razón con el total de atendidos fue de 1,152 (Tabla 3 de material suplementario). Solo 781 aten-

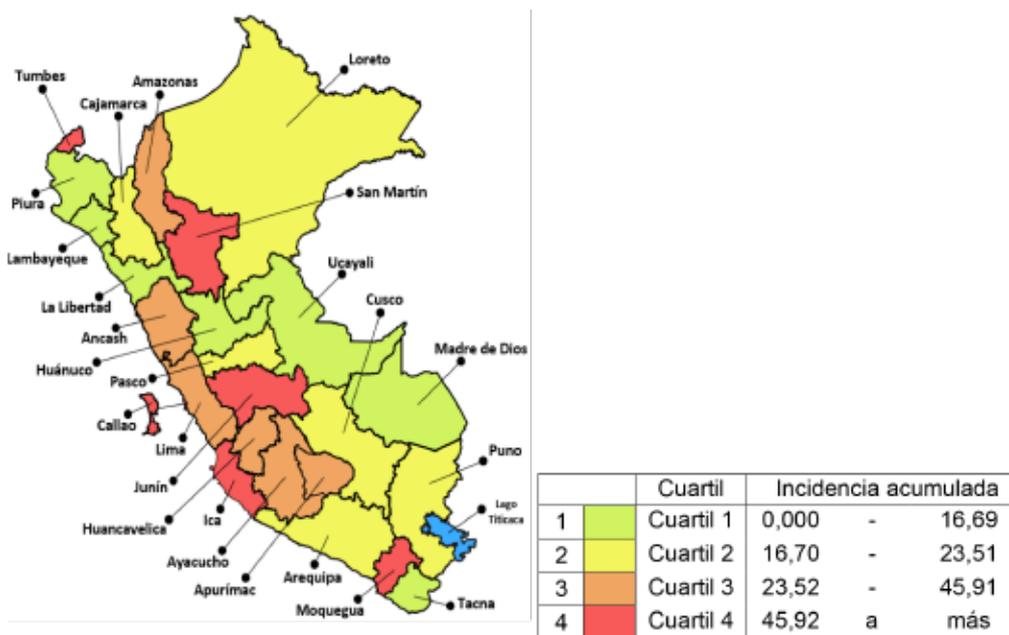


Figura 2. Incidencia acumulada de morbilidad por quemaduras en servicios de emergencias de establecimientos de salud del Ministerio de Salud en Perú según departamentos, enero 2021- abril 2022.

Tabla 1. Establecimientos de salud del MINSA con mayor número de pacientes quemados atendidos en sus servicios de emergencias, enero 2021- abril 2022.

Establecimientos de salud	n	%
Instituto Nacional De Salud Del Niño	673	6,4
Instituto Nacional De Salud Niño San Borja	417	3,9
Hospital De Emergencias José Casimiro Ulloa	344	3,3
Hospital Carlos Lanfranco La Hoz	289	2,7
Hospital Vitarte	279	2,6
Hospital De Huaycan	255	2,4
Hospital De Ventanilla	235	2,2
Hospital San José	224	2,1
Hospital General De Huacho	224	2,1
Hospital La Caleta	219	2,1
Hospital Nacional Hipólito Unánue	219	2,1
Hospital Nacional Cayetano Heredia	203	1,9
Hospital María Auxiliadora	201	1,9
Hospital De Emergencias Villa El Salvador	193	1,8
Hospital San Juan Bautista Huaral	186	1,8
Nac. Daniel A. Carrión	170	1,6
Santa María Del Socorro	156	1,5
Hospital De Barranca	142	1,3
Hospital De Mediana Complejidad José Agurto Tello	138	1,3
Hospital Regional De Ica	124	1,2
Otros Hospitales	5688	53,8
Total	10 579*	100

*Exceso de 486 casos con respecto al total de atendidos (10 093) que se explica por el recuento distinto, el cual incluye a personas atendidas en más de un establecimiento de salud.

ciones contaban con información sobre la superficie corporal total (SCT) afectada (Figura 3). De estos, 215 pacientes fueron catalogados como «gran quemado», definida en niños (≤ 14 años) y adultos mayores (≥ 60 años) cuando hubo $>10\%$ de SCT, y en adultos cuando $\geq 20\%$ de la SCT fue afectada. Entre los gran quemados, 142 (66,0%), 65 (30,2%) y 8 (3,7%) fueron niños, adultos y adultos mayores, respectivamente. Las quemaduras de $<20\%$ de la SCT fueron más frecuentes entre niños de 0 a 11 años (81,9%) y adolescentes de 12 a 17 años (80,4%). Las quemaduras $\geq 90\%$ afectaron al 2,0% de los adultos de 30 a 59 años, no se registró esta extensión en otros grupos etarios (Figura 3).

El 48,8% de las atenciones registraron la región corporal afectada, siendo prin-

cipalmente la mano y muñeca (943 casos), cabeza y cuello (931 casos), hombro y miembro superior (839 casos). 9550 personas (94,6%) tuvieron información sobre la gravedad de las lesiones, 5080 (53,2%) tuvieron quemaduras de grado II, 1764 (18,5%) fueron de grado I y 397 (4,2%) de grado III. En 2309 casos (24,2%) no se especificó la gravedad.

DISCUSIÓN

Durante el 2021 y los cuatro primeros meses del 2022, identificamos 10 093 pacientes con quemaduras. En 2019, el MINSA reportó 39 211 casos a nivel nacional. Planteamos que esta disminución podría atribuirse al impacto de la pandemia en el acceso a la atención, las restricciones de movimiento y la sobrecarga hospitalaria

que limitaron las consultas no urgentes y los procedimientos ambulatorios. Además, las restricciones y las medidas de distanciamiento social para frenar la propagación de la COVID-19 cambiaron significativamente los entornos laborales, particularmente en ocupaciones de alto riesgo donde el trabajo remoto o la disminución de las actividades presenciales redujeron la exposición a factores de riesgo y la incidencia de quemaduras.

En nuestro estudio, el 27,5% de los pacientes fueron gran quemados. A manera referencial esta proporción fue superior a lo encontrado en una revisión sistemática europea⁽¹⁰⁾, donde entre 186 500 atendidos por quemadura en servicios de emergencia, el 4% al 22% fueron hospitalizados en unidades de quemados. En un análisis de tendencias en Lituania, la proporción de pacientes que necesitaron hospitalización disminuyó de 28% en 1998 a 18,2% en 2004⁽¹¹⁾.

Encontramos una afectación similar entre varones y mujeres, sin embargo, este hallazgo difiere con lo reportado en 4307 casos de 17 países y en quienes el 62,3% de afectados fueron varones⁽²⁾. En estudios de países europeos la predominancia en varones varió con proporciones entre el 55% a 75%⁽¹⁰⁾. Incluso en Ecuador en 1838 pacientes pediátricos, el 62% de afectados fueron niños⁽¹²⁾. Se atribuye que las quemaduras accidentales en mujeres ocurren en el hogar, al manipular objetos de cocina; mientras que en varones ocurren en el trabajo fuera del hogar⁽¹³⁾.

En relación con los grupos etarios, encontramos más eventos en niños de 0 a 11 años, destacando aquellos entre 0 y 4 años. Este hallazgo también fue observado en países de altos ingresos, donde entre los quemados el 46,3% de afectados fueron niños, mientras que en países de bajos ingresos los más afectados fueron los adultos jóvenes⁽²⁾. La mayor vulnerabilidad de los menores a las quemaduras se explica por su incapacidad de medir riesgos y las consecuencias de estar en contacto con agentes térmicos en el hogar⁽¹⁴⁾.

El establecimiento de salud que atendió más casos fue el INSN, cuyos usuarios concuerdan con el grupo etario más afectado. Un estudio en el INSNSB reportó durante la pandemia⁽¹⁵⁾ un incremento del 11,6% en los casos de quemaduras de menores de edad, principalmente de Lima; que se explica por

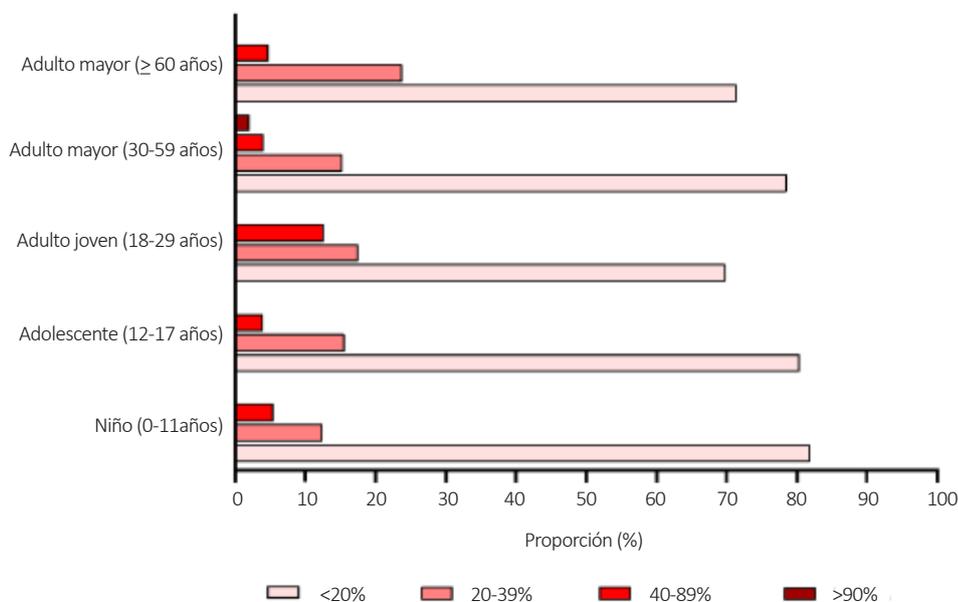


Figura 3. Superficie corporal total afectada por quemaduras atendidas en servicios de emergencia de establecimientos del Ministerio de Salud de Perú, según grupo etario (periodo enero 2021 a abril 2022). Los cálculos fueron realizados en una muestra de 781 atendidos con datos disponibles de SCT afectada.

un mayor acceso a ese establecimiento, y principalmente, por una mayor exposición a quemaduras accidentales dentro del hogar durante el periodo de aislamiento social.

Las regiones con mayores incidencias acumuladas fueron Callao, Ica, Junín, Moquegua, San Martín y Tumbes. Por su lado, el reporte del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) ⁽¹⁶⁾ reportó que las quemaduras en zonas rurales y la sierra fueron más frecuentes que en la capital, esta última una zona socioeconómicamente más desarrollada, con mayor nivel de instrucción y mejor infraestructura. Nuestro análisis no pudo identificar si los pacientes provenían del ámbito urbano o rural.

Encontramos una mayor cantidad de atendidos en establecimientos de salud de niveles II-1 y II-2, que incluye a hospitales y clínicas de atención general, dentro de las cuales puede existir un mayor nivel de especialización que garantiza un cuidado especial dependiendo del grado de quemadura ⁽¹⁷⁾. Según la Asociación Americana de Quemaduras, los criterios para derivar a un paciente a cuidados intensivos incluyen factores asociados a pobres resultados de mejora clínica, como la edad avanzada, inhalación de

humo, quemaduras eléctricas y extensión de la quemadura ⁽¹⁸⁾.

Encontramos que el 80% de los casos tuvieron una extensión de SCT comprometida menor del 20%, similar a otros estudios ^(2,12). Sin embargo, resulta alarmante que un 15% de los adultos jóvenes tengan quemaduras que afectan del 40 al 89% de la SCT. Nuestros hallazgos sustentan la necesidad de incorporar centros de atención con capacidad de tratar gran quemados, quienes requieren de un centro que, como mínimo, cuente con servicios especializados de hospitalización ⁽¹⁹⁾.

Un estudio con datos de 11 823 quemados en los Estados Unidos de Norteamérica reportó que la edad promedio fue 31,8 años, y en ellos, el 2,9% fueron quemaduras intencionales, entre estas el 40% fueron en circunstancias de ataques entre adultos ⁽²⁰⁾. Otro registro internacional de quemados muestra que el grupo etario de 19 a 49 años es el más afectado en ambos sexos, y que las mujeres tuvieron mayores áreas de SCT quemadas ⁽²¹⁾. Esto podría reflejar un mecanismo de agresión contra la mujer, sobre todo en las más jóvenes ⁽²²⁾, en ellas, un 6% son quemaduras extensas y un 35,4% son quemaduras de tercer grado ⁽²³⁾. Esta es una población vulnerable y la gravedad de estas

lesiones requiere una identificación oportuna no solo de las víctimas, sino también de los agresores para evitar futuros eventos.

Con respecto a la profundidad de las quemaduras, encontramos que las de segundo grado (53,2%) fueron las más atendidas en los servicios de emergencias, situación similar que en Ecuador con una frecuencia de 65,1% ⁽²⁴⁾. Si bien las variables utilizadas en el análisis no permitieron identificar los mecanismos etiológicos, en la literatura se reporta que las quemaduras se asocian más con agentes térmicos, como agua caliente ⁽²⁵⁾. Por otro lado, la región corporal más afectada fueron los miembros superiores (mano y muñeca), además de cabeza y cuello. Estos hallazgos también se han obtenido en otra investigación en Latinoamérica ⁽¹²⁾, donde se reporta un 31% de afectación en estas zonas.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, la base de datos contiene solo atenciones en establecimientos del MINSA, excluyendo EsSalud y Fuerzas Armadas, lo que subestima el total de afectados por quemaduras. Por otro lado, la unidad de análisis fueron los atendidos por quemaduras, sin embargo, esta condición fue definida en base al primer diagnóstico consignado en la base de datos, por ello, es posible un sesgo

de clasificación cuando la quemadura fue un segundo o tercer diagnóstico; además, este análisis incluye a los pacientes nuevos que recibieron el diagnóstico al acudir al establecimiento de salud. Los datos hasta abril del 2022 impiden estimar la incidencia anual y compararla con los datos del 2021. Las variables relativas a las características de las personas estuvieron limitadas a edad y sexo, pues la base analizada no contenía variables adicionales. Finalmente, la base de datos no incluyó atenciones del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a pesar de ser uno de los principales centros de referencia para quemaduras. Es probable que su operatividad se haya visto afectada por la pandemia.

En conclusión, en el 2021 y hasta abril del 2022, la mayoría de los pacientes fueron tratados en establecimientos de salud de nivel II-1 y II-2. Hubo una mayor incidencia acumulada en las regiones Callao, Junín, Moquegua, San Martín y Tumbes. Predominan las quemaduras de grado II, y 215 pacientes fueron clasificados como gran quemados.

Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Franco Romaní Romaní de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Piura por su asesoría en la redacción del presente trabajo y por su colaboración en la revisión del manuscrito y en el levantamiento de observaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yakupu A, Zhang J, Dong W, Song F, Dong J, Lu S. The epidemiological characteristic and trends of burns globally. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1596. DOI: 10.1186/s12889-022-13887-2
2. Gibson C, Bessey PQ, Gallagher JJ. The Global Burn Registry: A Work in Progress. *J Burn Care Res*. 2020;41(5):929-34. DOI: 10.1093/jbcr/iraa078
3. Charles AG, Gallaher J, Cairns BA. Burn Care in Low- and Middle-Income Countries. *Clin Plast Surg*. 2017;44(3):479-83. DOI: 10.1016/j.cps.2017.02.007
4. Organización Mundial de la Salud. Quemaduras [Internet]. [citado 25 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/burns>
5. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
6. Opriessnig E, Luze H, Smolle C, Draschl A, Zrim R, Giretzlehner M, et al. Epidemiology of burn injury and the ideal dressing in global burn care – Regional differences explored. *Burns*. 2023;49(1):1-14. DOI: 10.1016/j.burns.2022.06.018
7. Patel DD, Rosenberg M, Rosenberg L, Focerrada G, Andersen CR, Capek KD, et al. Poverty, population density, and the epidemiology of burns in young children from Mexico treated at a U.S. pediatric burn facility. *Burns*. 2018;44(5):1269-1278. DOI: 10.1016/j.burns.2018.02.003
8. Sorenson TJ, Mohr WJ, Mahajan AY. Pediatric Hand Burns Requiring Emergency Care in the United States. *J Burn Care Res*. 2023;44(3):704-8. DOI:10.1093/jbcr/irab144
9. Rodríguez V, Bandenay PB, Urbano ML. Costos directos en el que incurre el Instituto Nacional de Salud del Niño en el tratamiento de niños quemados. *Infinitem*. [Internet]. 2015 [citado 9 de septiembre de 2023];5(1). Disponible en: <https://revistas.unjfsc.edu.pe/index.php/INFINITUM/article/view/340>. doi: 10.51431/infinitem.v5i1.340
10. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care*. 2010;14(5):R188. DOI: 10.1186/cc9300
11. Rimdeika R, Kazanavius M, Kubilius D. Epidemiology of burns in Lithuania during 1991–2004. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2008 [citado 9 de septiembre de 2023]; 44(7):541-7. Disponible en: <https://medicina.lsmuni.lt/med/0807/0807-07e.htm>
12. Acosta-Farina D, Soria-Tipse A, Barrezueta-Caicedo Y, Velasco-Espinoza J, Delgado-Panchana M. Incidencia de quemaduras en el hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, en el periodo del 2014 al 2020. *Guayaquil- Ecuador. Archivos de Medicina (Col)*. 2022; 22(1): 64-72. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.22.1.4215.2022>
13. de Roche R, Lüscher NJ, Debrunner HU, Fischer R. Epidemiological data and costs of burn injuries in workers in Switzerland: an argument for immediate treatment in burn centres. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 1994;20(1):58-60. DOI: 10.1016/0305-4179(94)90108-2
14. Pico Almeida JA. Incidencia y manejo de quemaduras en niños de 2 a 5 años en el Hospital Francisco Icaza Bustamante [Internet] [Thesis]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2018 [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31406>
15. Sam AVY, Padilla ÉB, Sedano CM. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con quemaduras antes y durante la pandemia por Covid-19 en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2023; 16(1). DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1661>
16. INEI - Perú: Características de la salud de la población, 1996 [Internet]. Lima: INEI; 1996 [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://proyectos.inei.gob.pe/web/bibliointeipub/bancopub/Est/Lib0032/N00.htm>
17. RENIPRESS - SUSALUD [Internet]. Lima; 2023 [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://datos.susalud.gob.pe/dataset/registro-nacional-de-ipress-renipress/resource/8bb014bd-bb39-40d8-bfd7-0c8bcb4eb37d#{}>
18. Vivó C, Galeiras R, del Caz MDP. Initial evaluation and management of the critical burn patient. *Med Intensiva*. 2016;40(1):49-59. DOI: 10.1016/j.medint.2015.11.010
19. Guía Clínica Sub unidad de atención integral especializada del paciente quemado | Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja [Internet]. Lima: 2014 [citado 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.insnb.gob.pe/guia-clinica-sub-unidad-de-atencion-integral-especializada-del-paciente-quemado/>
20. Atwell K, Bartley C, Cairns B, Charles A. The Epidemiologic Characteristics and Outcomes Following Intentional Burn Injury at a Regional Burn Center. *Burns*. 2020; 46(2):441. DOI: 10.1016/j.burns.2019.08.002
21. Mehta K, Arega H, Smith NL, Li K, Gause E, Lee J, et al. Gender-based Disparities in Burn Injuries, Care and Outcomes: a World Health Organization (WHO) Global Burn Registry Cohort Study. *Am J Surg*. 2021;223(1):157. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.07.041
22. Diniz NMF, Lopes RLM, Rodrigues AD, Freitas DS de. Women who were burned by their husbands or partners. *Acta Paul Enferm*. 2007;20:321-5. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000300013>
23. Wayne CD, Singer YM, Malic CC, Baseliço HE, Bernal NP. Burn-related Violence Against Women in the US: Findings from the ABA Burn Registry. *J Burn Care Res*. 2024; 45(6): 1435-1443. DOI: 10.1093/jbcr/irae148
24. Llangari T. Predicción de mortalidad con el índice abreviado de severidad de quemadura (ABSI) en pacientes que ingresan a la unidad de quemados del Hospital Pediátrico Baca Ortiz enero 2015 - diciembre 2018 [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020. Disponible en: <https://repositorio.puce.edu.ec/handle/123456789/41267>
25. Hoveidamaneh S, Goharinezhad S, Bagheri T, Irlouzadian R, Fatemi MJ, Farokh Forghani S, et al. Why do people get burned? Qualitative analysis of the causes of burns in a large survey of burn survivors. *Burns*. 2024; 50(5):1286-95. DOI: 10.1016/j.burns.2024.02.004

Apendicitis aguda secundaria a tumor neuroendocrino apendicular

Acute appendicitis due to a neuroendocrine appendicular tumor

Edgar Fermín Yan-Quiroz^{1,2,a}, Folker Mijaíl Agreda-Castro^{1,2,b}, Carmen Carolina Loayza-Silva^{1,2,c}, José Richard Tenazoa-Villalobos^{1,3,d}

¹ Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta. Trujillo, Perú.

² Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

³ Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

^a Médico especialista en cirugía oncológica

^b Médico especialista en cirugía oncológica

^c Médico especialista en patología

^d Médico cirujano

An Fac med. 2025;86(1):61-65./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.28878>

Correspondencia:

José Richard Tenazoa Villalobos.
Josertenov@gmail.com

Recibido: 6 de enero 2025

Aprobado: 22 de febrero 2025

Publicación en línea: 26 de febrero 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: EYQ: visualización, redacción - borrador original, software y validación. FAC: administración, conceptualización y metodología del proyecto. EYQ Y JTV: investigación, curación de datos, visualización y metodología. CLS análisis formal, investigación, software y adquisición de financiación. JTV: redacción - revisión y edición y administración de proyectos. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito

Citar como: Yan-Quiroz E, Agreda-Castro F, Loayza-Silva C, Tenazoa-Villalobos J. Apendicitis aguda secundaria a tumor neuroendocrino apendicular. An Fac med. 2025;86(1):61-65. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.28878>

Resumen

El manejo quirúrgico del tumor neuroendocrino del apéndice luego de una apendicitis aguda es una entidad rara que requiere análisis histopatológico e imagenológico adecuados para definir el manejo y control. Requiere de una adecuada interpretación de la histopatología e imágenes para definir la mejor opción quirúrgica para un adecuado manejo oncológico. Presentamos el caso de una mujer que debuta con dolor abdominal en hemiabdomen derecho, cuadro clínico compatible con apendicitis. Realizándose apendicetomía laparoscópica sin mayores interrecurrencias, ya que los tumores menores o iguales a 1 cm solo requieren de apendicetomía, como es el caso. El diagnóstico histológico reveló tumor neuroendocrino del apéndice, el estadiaje se realizó mediante imágenes, mostrando adenopatías ileocólicas sospechosas de secundarismo, practicándose hemicolectomía derecha laparoscópica. La paciente toleró el acto operatorio y presentó evolución favorable sin signos de recurrencia.

Palabras clave: Apendicitis; Neoplasias del Apéndice; Apendicetomía; Intervención Quirúrgica; Laparoscopia; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Surgical management of appendix neuroendocrine tumor after acute appendicitis is a rare entity that requires adequate histopathological and imaging analysis to define management and control. The histopathology of the case and the interpretation of images must be properly interpreted to define the best surgical option to adopt for adequate oncological management. We present the case of a woman who presents with abdominal pain in the right hemiabdomen, a clinical picture compatible with appendicitis. Laparoscopic appendectomy was performed without major interrecurrences, since tumors smaller than or equal to 1 cm only require appendectomy, as is the case. The histological diagnosis reveals neuroendocrine tumor of the appendix, the staging is done by imaging, showing ileocolic adenopathies suspicious of secondary pain. Laparoscopic right hemicolectomy was performed. The patient tolerated the operative act and presented a favorable evolution without signs of recurrence.

Keywords: Appendicitis; Appendiceal Neoplasms; Appendectomy; Operative Procedure; Laparoscopy; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La mucosa del apéndice vermiforme está conformada por masas de tejido linfoide, revestido por células columnares secretoras de moco. Los cambios en la capa de las células columnares causan diferentes tumores ^(1,2). Las neoplasias apendiculares son raras, se observan en 1% de las apendicectomías y representan el 0,5% de las neoplasias intestinales ⁽³⁾. Entre los tumores apendiculares malignos, el de mayor prevalencia es el tumor neuroendocrino, encontrándose hasta en 70% de todos los casos, con una incidencia aproximada del 1,5% y prevalencia del 0,3%. Los tumores neuroendocrinos se distribuyen en todo el sistema digestivo, el 19% se localizan en el apéndice cecal ⁽⁴⁾.

Presentamos el presente caso de una mujer joven con tumor neuroendocrino apendicular que debutó con apendicitis aguda, y que fue intervenido de urgencia. Posterior al diagnóstico tuvo tratamiento quirúrgico oncológico y evaluación de los resultados anatomopatológicos, con evolución favorable. Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación del reporte con fines académicos.

REPORTE DE CASO

Mujer de 25 años, natural y procedente de Trujillo, sin antecedentes médicos y quirúrgicos. El tiempo de enfermedad fue de 24 horas caracterizado por dolor de moderada intensidad en mesogastrio tipo cólico, y que, posteriormente migra a fosa iliaca derecha de severa intensidad asociado a vómitos e hiporexia.

La paciente ingresó el 8 de junio del 2022 a la emergencia del Hospital de Alta Complejidad EsSalud, Trujillo, Perú. Fue evaluada por el servicio de cirugía general, encontrándose al examen físico: abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación profunda en fosa iliaca derecha, y los signos de McBurney, Dunphy, Psoas y Rovsing positivos. Es necesario mencionar que la paciente presentó ciclos catameniales sin alteraciones. Se

encontró en el hemograma: leucocitos en 15 000 cel/mm³, 2% de abastionados, 78% de neutrófilos, 0% de eosinófilos y basófilos, 25% de linfocitos. La hemoglobina fue de 14,5 mg/dL, mientras que el examen de orina no tuvo alteraciones.

Se diagnosticó apendicitis aguda y fue intervenida de apendicectomía laparoscópica. Los hallazgos intraoperatorios fueron un apéndice cecal de 7 x 1,5 cm con áreas de necrosis en sus 2/3 distales y subserosa en su 1/3 proximal. La base apendicular en buen estado, con líquido purulento en fondo de saco y fosa íliaca derecha de 50 cc. No se observaron masas, ni adenopatías (Figura 1). La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta dos días después.

El resultado histopatológico de la punta del apéndice cecal reveló tumor neuroendocrino bien diferenciado de bajo grado (G1) de 0,4 cm, de extensión subserosa, unifocal, mitosis 0, sin invasión linfovascular y perineural (Figura 2 A,B,C). La inmunohistoquímica mostró: Ki 67 inferior al 3%, sinaptofisina positivo, cromogranina positivo y CD 56 positivo (Figura 2 C,D,E).

Tras estos hallazgos la paciente fue evaluada por oncología médica, servicio que realizó el estadiaje el 23 de agosto 2022, según los siguientes hallazgos de tomografía de abdomen y pelvis: 11 linfo-

nodos mesentéricos ileocólicos, el mayor de 13x10mm con pérdida de hilio graso y realce heterogéneo periférico, compatible con secundarismo; asimismo, otro ganglio de 9,4x7,4 mm (Figura 3).

Se interconsultó al servicio de cirugía oncológica quienes decidieron realizar hemicolectomía derecha laparoscópica debido a las adenopatías encontradas. El reporte operatorio del 12 de septiembre 2022 indicó la presencia, a nivel de raíz de vasos ileocólicos, dos adenopatías de aproximadamente 1,5 cm y 2cm, pétreas. En el tercio medio de la arteria cólica derecha, una adenopatía de características similares (Figura 4). Se realizó anastomosis extracorpórea. El resto de órganos no mostraron alteraciones, tampoco se evidenció líquido libre en cavidad abdominal.

La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta 6 días después. El estudio anatomopatológico evidenció: colon derecho e íleon de 40 cm sin tumores visibles, 3 ganglios linfáticos de 1cm y forma ovalada ubicados en mesenterio de consistencia pétrea. A la microscopía no se observó neoplasia maligna, el área de inserción del apéndice cecal mostró celularidad inflamatoria, los márgenes quirúrgicos libres; asimismo, 23 ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad.

Se estableció el diagnóstico de neoplasia neuroendocrina de apéndice pT3p-

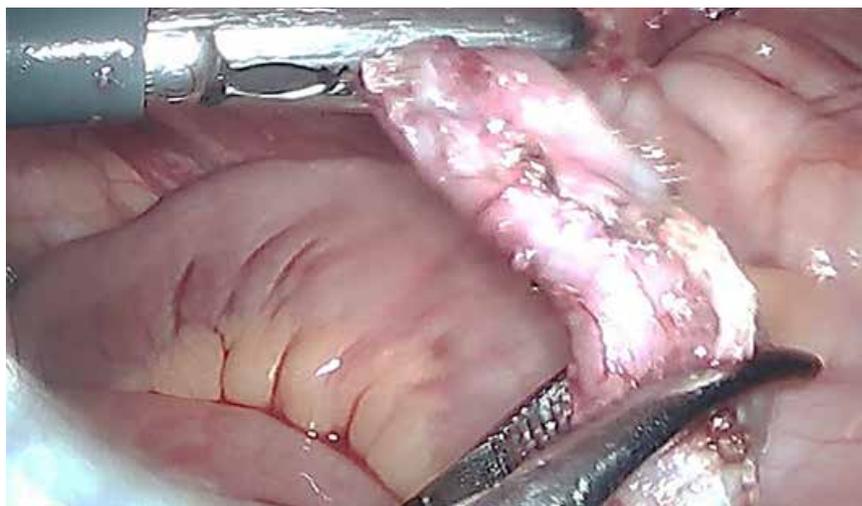


Figura 1. Apendicectomía laparoscópica. Se observa apéndice cecal de 7 x 1,5 cm con áreas de necrosis en sus 2/3 distales. No se observan masas, nódulos, ni adenopatías.

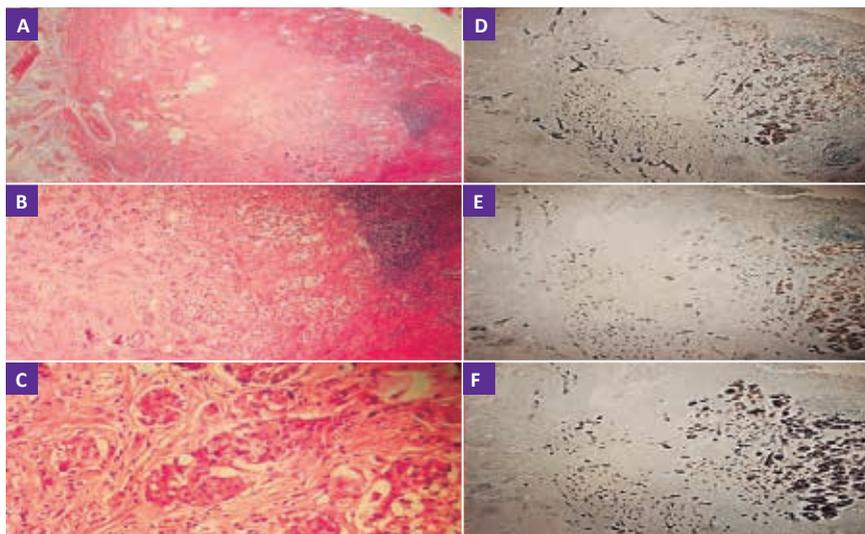


Figura 2. Microscopía, hematoxilina & eosina: **A.** 10X. Vista panorámica de apendicitis aguda supurada en donde se evidencia desde la submucosa hasta la subserosa la presencia de nidos de células epiteliales. **B.** 40X. Se aprecian más claramente los nidos tumorales. **C.** 100X. Los nidos tumorales están conformados por células con citoplasma eosinófilo, núcleos de aspecto monótono, algunos de ellos mostrando cromatina de aspecto de sal y pimienta, sugestivos de tumor neuroendocrino. Inmunohistoquímica de apéndice cecal 40X: **D.** CD56 positivo. **E.** Sinaptofisina positivo. **F.** Cromogranina positivo.

NOMO EC II. En la actualidad la paciente tiene controles sin signos de recurrencia ni en el estado de su salud.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados son neoplasias epite-

liales diferenciadas extremadamente raras y pueden surgir en la mayoría de los órganos ^(5,6). La mayoría se origina en el tracto gastrointestinal (55%), seguido del tracto broncopulmonar (33%), y escasamente en el sistema urinario. Los TNE son las neoplasias más comunes del apéndice, se pueden encontrar en 1 de 300 apendicectomías de forma incidental ^(7,8).

Los TNE bien diferenciados son lesiones delimitadas a la submucosa o con extensión a la capa muscular. En la superficie tras el corte es de color rojizo o tostado que denota gran microvascularización o en su defecto amarillenta por el depósito de colesterol. Microscópicamente revelan una disposición organoide con un patrón sólido, glandular, trabéculas y giriforme, con núcleos uniformes, cromatina punteada gruesa (signo de sal y pimienta) y citosol granular fino. Estos tumores pueden ser clasificados como grado bajo (G1), medio (G2) y alto (G3); además, estos pueden tener un origen biológico y patogénesis diferentes entre sí. Las imágenes de apoyo diagnóstico, como las tomografías multifásicas de contraste, son útiles para la evaluación de todos los pacientes con tumores neuroendocrinos ^(9,10).

Los TNE que se originan en yeyuno, íleon y apéndice son difíciles de identificar en tomografía debido a tu tamaño pequeño, sin embargo, en fase arterial estas lesiones tempranas son realizadas. Además, cuando se localizan exclusivamente en el apéndice cecal solo presenta características clínicas de apendicitis, así como engrosamiento de pared o acumulación de grasa ⁽¹¹⁾.

Los TNE del tracto digestivo son la segunda causa de cánceres digestivos, en Perú; según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se han registrado 650 casos del 2009 al 2018, los más frecuentes están ubicados en el recto con un 15%. Puede presentarse síndrome carcinoide asociado a la gran secreción de serotonina y sustancias vasoactivas, no obstante, esto se asocia cuando son metastásicos, además es muy raro su origen intestinal posterior y anterior ⁽¹²⁾.

Las mujeres jóvenes son las más afectadas, gran parte de estos tumores están ubicados en la submucosa y tercio distal

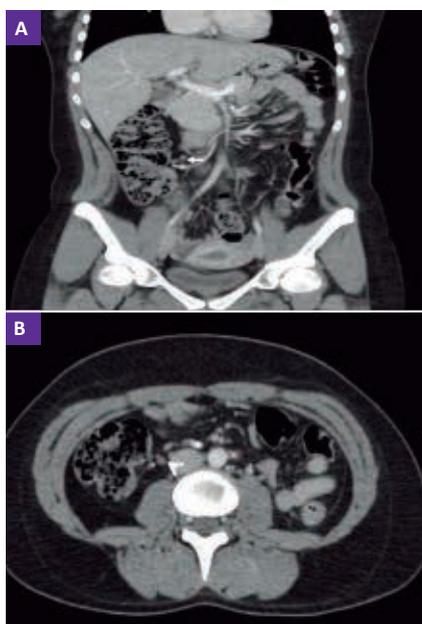


Figura 3. Tomografía de abdomen y pelvis con contraste **A.** Corte coronal que muestra linfonodos en flanco derecho, el mayor de 13x10mm (flecha). **B.** Corte transversal que muestra linfonodo de 9,4x7,4mm (cabeza de flecha).

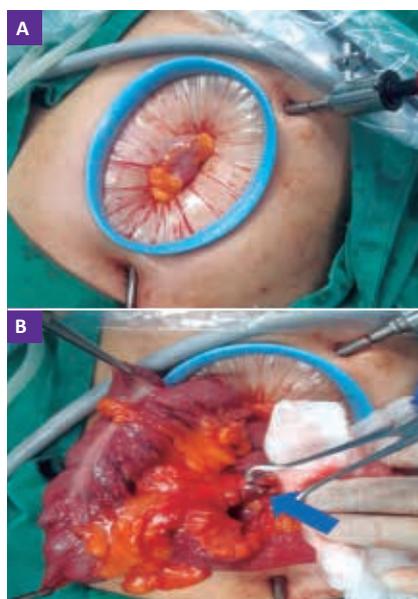


Figura 4. Exposición de hemicolectomía derecha. **A.** Mediante retractor de heridas por herida umbilical. **B.** La flecha azul indica colocación de clip a nivel de ligadura de arteria ileocecal donde se observan en raíz de vasos ileocólicos, dos adenopatías de aproximadamente 1,5 cm y 2 cm, pétreas. En tercio medio de arteria cólica derecha una adenopatía de características similares.

del apéndice siendo improbable que cause obstrucción del lumen apendicular, permaneciendo asintomáticos. Los síntomas aparecen con tumores grandes y metastásicos hacia los nódulos linfáticos regionales. El 10% de los TNE apendiculares están ubicados en la base, donde desencadenan obstrucción y apendicitis⁽¹³⁾.

El diagnóstico suele realizarse en el perioperatorio, principalmente a partir de hallazgos anatomopatológicos. Puede ser incidental en pacientes asintomáticos o manifestarse en contextos como apendicitis aguda, dolor crónico en la fosa ilíaca derecha o síndrome carcinoide clásico⁽⁴⁾.

El tratamiento de los NET de apéndice es quirúrgico, el alcance de la resección se determina por el tamaño, la ubicación y el estado metastásico del tumor. El tamaño tumoral es el índice más fiable para predecir la invasión y, por ende, el factor más importante que determina el procedimiento quirúrgico. Generalmente los tumores localizados en ápice y en medio del apéndice con un diámetro menor a 1 cm tienen mayor probabilidad de ser benignos, pero se indica apendicectomía⁽¹⁴⁾.

La resección ileocecal es recomendable para tumores localizados en la raíz del apéndice con diámetros < 1 cm, especialmente para jóvenes. Los tumores con diámetros > 2 cm indicarían malignidad. La aparición de metástasis a distancia ocurren en 20% al 85% de los casos⁽¹⁴⁾. Actualmente se considera que debe realizarse una resección radical del colon derecho, aunque Ciarrocchi et al.⁽¹⁵⁾ propusieron que el tamaño tumoral no debe considerarse una indicación absoluta para la hemicolectomía derecha.

La hemicolectomía derecha con linfoadenectomía está en indicada en tumores mayores de 2 cm, tumores de 1 a 2 cm con invasión de meso apéndice, márgenes positivos o inciertos, invasión linfocelular e histología mixta. Se considera que la mayoría de los pacientes cursa con enfermedad localizada y de pronóstico excelente, con la recomendación de seguimiento durante 6 a 12 meses^(16, 17).

En el presente reporte, el tamaño del tumor fue menor de 1 cm, localizado en el ápice, índice mitótico bajo y unifocal. Inicialmente se sospechó de enfermedad ganglionar regional, procediéndose a rea-

lizar una hemicolectomía derecha, siendo negativa para enfermedad regional y/o enfermedad residual. Enfatizamos que la característica inicial histopatológica representa el factor pronóstico más importante al momento de las decisiones de realizar o no la cirugía. En la mayoría de los casos, como la presente comunicación, dichos tumores son tratados eficazmente con apendicectomía⁽¹⁸⁾; asimismo, no se han reportado recurrencias o muertes específicas por la enfermedad en pacientes con una mediana de seguimiento de 5 años, e incluso de 25 años⁽¹⁹⁻²⁵⁾ (Material Suplementario Tabla 1).

En conclusión, el manejo inicial, la histopatología, e imágenes son fundamentales para el manejo quirúrgico. A pesar de que las neoplasias neuroendocrinas de apéndice son raras, la forma de presentación clínica es la apendicitis, y de ahí la importancia de realizar estudios histopatológicos de toda pieza de apéndice cecal obtenida. Para tal fin, también es importante individualizar el caso, así como el manejo interdisciplinario así como la información al paciente y familiares sobre la mejor opción a adoptar para un adecuado manejo oncológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez-Álvarez S, González-Pérez LG, Sánchez-Pérez EA, Madrigal-Téllez MA, Hurtado-López LM. Prevalencia de tumores apendiculares en pacientes operados de apendicectomía en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", revisión a 10 años. *Cir Gen*. 2016 June;38(1):7-11. DOI: 10.35366/67921
2. Fulle CA, Castillo RR, Moreno LP, Orellana GM, Cabrerías SM, Briones P, et al. Análisis de casos de adenocarcinoma apendicular y su manejo en una serie de 10 años en el Hospital Doctor Sótero del Río. *Rev Chil Cir Apr*. 2017 ;69(4):297-301. DOI: 10.1016/j.rchic.2016.12.002
3. Vázquez-Morón JM, Benítez-Rodríguez B, Molina-García D, Pallarés-Manrique H, Ramos-Lora M. Apendicitis aguda secundaria a tumor carcinoide. *RAPD ONLINE* 2012; 35 (12): 132 – 133.
4. Carballo-Torres D, Lima-Pérez M, Soriano-García JL, Caballero-Aguirre I, Domínguez-Álvarez CA, González-Argote J. Carcinoma neuroendocrino del apéndice cecal, un hallazgo incidental de una apendicetomía. Reporte de un caso. *Gac Mex Oncol* 2021 Jan; 20:45-50. DOI: 10.24875/j.gamo.20000130
5. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an Inter-

national Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018 Dec;31(12):1770-1786. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y

6. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188. DOI: 10.1111/his.13975
7. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol*. 2005 Mar 1;89(3):151-60. DOI: 10.1002/jso.20179
8. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Keenan JE, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Management of 1- to 2-cm Carcinoid Tumors of the Appendix: Using the National Cancer Data Base to Address Controversies in General Surgery. *J Am Coll Surg*. 2015 May;220(5):894-903. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.005
9. College of American Pathologists [Internet]. [citado 19 de enero de 2025]. Cancer Protocol Templates. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
10. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200. DOI: 10.1159/000457956
11. Ganeshan D, Bhosale P, Yang T, Kundra V. Imaging features of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Oct;201(4):773-86. DOI: 10.2214/AJR.12.9758
12. Guías Técnicas Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 19 de enero de 2025]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/guias-tecnicas/>
13. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52. DOI: 10.1159/000443165
14. Gao T, Xu W. An unusual case of appendicitis due to appendiceal neuroendocrine tumor in a patient: A case report. *Exp Ther Med*. 2022 Jun 22;24(2):531. DOI: 10.3892/etm.2022.11458
15. Ciarrocchi A, Pietroletti R, Carlei F, Necozone S, Amicucci G. Propensity adjusted appraisal of the surgical strategy for appendiceal carcinoids. *Tech Coloproctol*. 2015 Jan;19(1):35-41. DOI: 10.1007/s10151-014-1249-2
16. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer*. 1968 Feb;21(2):270-8. DOI: 10.1002/1097-0142(196802)21:2<270::aid-cnrcr2820210217>3.0.co;2-9
17. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013 May;42(4):557-77. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4

18. Carballo-Torres D, Lima-Pérez M, Soriano-García JL, Caballero-Aguirre I, Domínguez-Álvarez CA, González-Argote J. Carcinoma neuroendocrino del apéndice cecal, un hallazgo incidental de una apendicetomía. Reporte de un caso. *Mex J Oncol*. 2021 Dec;20(91). DOI: 10.24875/CIRU.20000926
19. Kourkoumelis J, Siag H, Loustalot M, Palmer SK. Incidental Appendiceal Neuroendocrine Tumor Post Appendectomy: Surgery Is Here to Stay. *Cureus*. 2025 Feb 7;17(2):e78700. DOI: 10.7759/cureus.78700
20. Smester Lopez JA, Garcia JA, Lopez E, Gonzalez JA, Calzado Capobianco M. Incidental Carcinoid Tumor of the Appendix After Appendectomy During Pregnancy. *Cureus*. 2023 Nov 9;15(11):e48561. DOI: 10.7759/cureus.48561
21. Altshuler PC, Schultze PM. Diagnosis of Appendiceal Neuroendocrine Tumors Following Incidental Appendectomy During Benign Gynecologic Laparoscopic Surgeries: A Case Series. *Cureus*. 2023 Jun 29;15(6):e41135. DOI: 10.7759/cureus.41135
22. Morillo Cox Á, Fernández Trokhimtchouk T, Flores LF, Viteri D, Mancero O, Otanez ES. Collision Tumor of the Appendix. *Cureus*. 2023 May 6;15(5):e38638. DOI: 10.7759/cureus.38638
23. Villa M, Sforza D, Siragusa L, Guida AM, Ciancio Manuelli M, Pirozzi BM, et al. A Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasia and Neuroendocrine Appendiceal Collision Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2021 Feb 23;22:e927876. DOI: 10.12659/AJCR.927876
24. Elkbuli A, Sanchez C, McKenney M, Boneva D. Incidental neuro-endocrine tumor of the appendix: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019 May 31;43:44-47. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.05.015
25. Kim KY, Park WC. Appendiceal neuroendocrine tumor with lymph node metastasis in a teenager. *Korean J Gastroenterol*. 2015 Feb;65(2):127-31. Korean. DOI: 10.4166/kjg.2015.65.2.127

Pancitopenia e hipotiroidismo: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3B

Pancytopenia and hypothyroidism: type 3B polyglandular autoimmune syndrome

José Paz-Ibarra^{1,2,a}, Mayumi Katherine Taniguchi Lock^{3,b}, Roger Anderson Gonzales Valdivieso^{3,c}, Luis Alberto Concepción-Urteaga^{4,d}, Juan Eduardo Quiroz-Aldave^{5,e}, Marcio José Concepción-Zavaleta^{3,f}

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

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

³ Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

⁴ Escuela de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

⁵ Servicio de Medicina, Hospital de Apoyo Chepén. Chepén, Perú.

^a Maestro en docencia e investigación en salud

^b Estudiante de medicina

^c Estudiante de medicina

^d Doctor en medicina

^e Bachiller en medicina

^f Bachiller en medicina

An Fac med. 2025;86(1):66-70./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29647>

Correspondencia:

Marcio José Concepción Zavaleta
mconcepcion@cientifica.edu.pe

Recibido: 4 de diciembre 2024

Aprobado: 24 de febrero 2025

Publicación en línea: 26 de febrero 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: JPI:

conceptualización, recursos, investigación, revisión y edición de la redacción. MKTL: investigación, redacción del borrador original. RAGV: investigación, redacción del borrador original. LACU: investigación, revisión y edición de la redacción. JEQA: investigación, redacción del borrador original, revisión y edición de la redacción. MJCZ: investigación, revisión y edición de la redacción, administración del proyecto. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Citar como: Paz-Ibarra J, Taniguchi M, Gonzales R, Concepción-Urteaga L, Quiroz-Aldave J, Concepción-Zavaleta M. Pancitopenia e hipotiroidismo: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3B. An Fac med. 2025;86(1):66-70. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29647>

Resumen

El hipotiroidismo puede asociarse con pancitopenia en casos raros. Se presenta el caso de una mujer de 33 años con edema durante los últimos seis meses, asociado a fatiga, hiporexia, intolerancia al frío y parestesias. Los exámenes revelaron pancitopenia e hipotiroidismo primario autoinmune, además de niveles bajos de vitamina B12, asociados a gastritis atrófica. Se inició tratamiento con levotiroxina y prednisona por púrpura trombocitopénica autoinmune. Cuatro semanas después, la pancitopenia se resolvió. El diagnóstico final fue síndrome poliglandular autoinmune tipo 3B. De los 12 casos reportados de pancitopenia asociada a hipotiroidismo primario, se observa una afectación predominante en mujeres (75%), con una edad promedio de 55 años, y su resolución con levotiroxina en un promedio de 47 días. Su fisiopatología implica una disfunción medular por la deficiencia de hormonas tiroideas, autoinmunidad, entre otros mecanismos. Es importante considerar al hipotiroidismo de origen autoinmune, como una causa reversible de pancitopenia, debiendo ser el tratamiento hormonal precoz para mejorar el pronóstico.

Palabras clave: Tiroiditis Autoinmune; Pancitopenia; Anemia Perniciosa; Poliendocrinopatías Autoinmunes; Púrpura Trombocitopénica Idiopática; Informes de Casos; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Hypothyroidism can be associated with pancytopenia in rare cases. We present the case of a 33-year-old woman with edema over the past six months, associated with fatigue, hyporexia, cold intolerance, and paresthesia. Laboratory tests revealed pancytopenia and autoimmune primary hypothyroidism, along with low vitamin B12 levels associated with atrophic gastritis. Treatment with levothyroxine and prednisone was initiated for autoimmune thrombocytopenic purpura. Four weeks later, pancytopenia resolved. The final diagnosis was type 3B autoimmune polyglandular syndrome. Of the 12 reported cases of pancytopenia associated with primary hypothyroidism, a predominance in women (75%) is observed, with an average age of 55 years, and resolution with levothyroxine in an average of 47 days. Its pathophysiology involves bone marrow dysfunction due to thyroid hormone deficiency, autoimmunity, and other mechanisms. It is important to consider autoimmune hypothyroidism as a reversible cause of pancytopenia, with early hormonal treatment being essential to improve prognosis.

Keywords: Autoimmune Thyroiditis; Pancytopenia; Pernicious Anemia; Autoimmune Polyendocrinopathies, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; Case Reports; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo se caracteriza por la deficiencia de hormonas tiroideas, y su forma más común es el hipotiroidismo primario. Su prevalencia global oscila entre el 1% y el 2%, siendo hasta diez veces más frecuente en mujeres que en hombres, así como en individuos de edad avanzada. La principal causa del hipotiroidismo primario es el daño autoinmune provocado por la tiroiditis de Hashimoto, la cual se asocia frecuentemente con otras patologías autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide y la anemia perniciosa, e incluso, puede formar parte de síndromes poliglandulares autoinmunes raros ⁽¹⁾.

El hipotiroidismo afecta al sistema hematopoyético en aproximadamente el 30% de los casos, causando anemia moderada normocrómica normocítica ^(2,3). Se ha reportado rara vez pancitopenia en asociación con formas severas de hipotiroidismo ^(2,4), así como con hipopituitarismo ⁽⁵⁾.

La pancitopenia es la reducción de leucocitos a menos de $4000 \times 10^3/\text{mL}$, neutrófilos a menos de $1500 \times 10^3/\text{mL}$, hemoglobina a menos de 10 g/dL, y plaquetas a menos de 100 000/mL. Sus causas más comunes incluyen la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, anemia aplásica, hiperesplenismo o malignidades ⁽⁶⁾. La pancitopenia es un hallazgo infrecuente en el hipotiroidismo primario, únicamente se han reportado 12 casos, incluyendo el presente reporte. Su fisiopatología es desconocida; sin embargo, se postula que podría deberse a una hipoplasia medular o a una reacción antígeno-anticuerpo hematopoyética ⁽⁶⁾. El tratamiento de elección consiste en la reposición hormonal con levotiroxina, lo que generalmente conduce a una mejoría de la pancitopenia ⁽⁷⁾.

El objetivo del presente caso es resaltar la importancia de considerar la pancitopenia como una rara asociación del hipotiroidismo, y la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos, con el fin de mejorar el pronóstico y minimizar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente, quien fue informada del propósito de la investigación, los proce-

dimientos, y su derecho a la privacidad y confidencialidad. El reporte fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo con el número de oficio 1057-2024-UNT-FM-C.E.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 33 años, de nacionalidad peruana, procedente de Ayacucho, sin antecedentes patológicos ni familiares relevantes. Presentó edema progresivo, fatiga, hiporexia, intolerancia al frío, calambres y parestesias en miembros superiores e inferiores, con una evolución de 6 meses. Además, refirió pérdida de 10 kg en los últimos 3 meses. Debido a estos síntomas fue hospitalizada para estudio en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, un hospital nivel III-1 del Seguro Social de Salud, ubicado en la ciudad de Lima, Perú.

Al ingreso, se encontró presión arterial: 112/92 mmHg, frecuencia cardiaca: 42 lpm, peso: 62 kg, talla: 1,60 m, índice de masa corporal (IMC): $24,2 \text{ kg/m}^2$. En el examen físico se evidenció piel fría, pálida y seca, melasma, madarosis, edema palpebral, macroglosia, mixedema en extremidades, bradilalia y bradipsiquia.

Se realizó un hemograma completo que reveló pancitopenia (leucocitos: 1820 cel/mm^3 , neutrófilos: 720 cel/mm^3 , hemoglobina: 8,3 g/dL, volumen corpuscular medio: 93,8 fL, plaquetas: $36\,000/\text{mm}^3$). Para el tratamiento de la anemia se inició con hidroxocobalamina 1 mg intramuscular una vez por semana, sulfato ferroso 300 mg vía oral y ácido fólico 0,5 mg cada 24 horas.

Además, para identificar y clasificar las causas de la anemia, fueron solicitados los siguientes exámenes: hierro sérico: 48 $\mu\text{g/dL}$ (valor normal - V.N: 50- 170), ferritina 110 ng/mL (V.N: 5- 148), ácido fólico: 3,2 ng/mL (V.N: 3- 17), vitamina B12: 342 pg/mL (V.N: 193- 982), lactato deshidrogenasa: 1015 U/L (V.N: 125- 220), hormona estimulante de la tiroides: 271 $\mu\text{UI/mL}$ (V.N: 0,4- 4), tiroxina libre: $< 0,3 \text{ ng/mL}$ (V.N: 0,8 - 1,9), anticuerpos antitiroperoxidasa: $> 1000 \text{ UI/mL}$ (V.N: < 35) y anticuerpos antitiroglobulina: 1708 UI/mL (V.N: < 40).

Se decidió realizar una biopsia de médula ósea bajo la sospecha de aplasia medular, encontrando reactividad e hipoplasia, y la citometría de flujo fue normal. Se concluyó que la pancitopenia era de origen autoinmune, secundaria al hipotiroidismo primario, por lo que se inició terapia con eritropoyetina subcutánea 4000 UI tres veces por semana, filgrastim endovenoso 300 $\mu\text{g/mL}$ tres veces por semana y levotiroxina 100 $\mu\text{g/día}$.

Se encontró un resultado positivo para anticuerpos antinucleares a una dilución de 1:640, con un patrón nuclear moteado. Los anticuerpos anti-Ro y anti-ENA IgG fueron también positivos mediante ELISA. La ecografía tiroidea reveló tiroiditis crónica. Bajo la sospecha de síndrome autoinmune tirogástrico, se realizó endoscopia digestiva alta que evidenció gastropatía eritematosa corporo-fúndica y atrofia antral. La biopsia gástrica fue compatible con gastritis crónica moderada, de actividad leve, sin metaplasia intestinal y con atrofia glandular. Además, se encontró positividad a los anticuerpos anti-células parietales.

Tres semanas después de iniciado el tratamiento con levotiroxina, se evidenció mejoría en el recuento de leucocitos y neutrófilos, así como en el valor de la hemoglobina (Figura 1); sin embargo, empeoró la trombocitopenia, lo que llevó al diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. En consecuencia, se decidió añadir 60 mg/día de prednisona al tratamiento. Una semana después, se evidenció una mejoría notable en el recuento de plaquetas, manteniendo la mejoría en las demás líneas celulares.

El diagnóstico final fue síndrome poliglandular autoinmune tipo 3B, asociado con púrpura trombocitopénica autoinmune. La dosis de prednisona se redujo de manera progresiva a 30 mg/día a los 2 meses y a 5 mg/día a los 6 meses, con una continua mejoría en el hemograma (Figura 1). La paciente mantuvo el tratamiento con prednisona a 5 mg/día, permaneciendo asintomática, sin alteraciones hematológicas y bajo seguimiento en los servicios de hematología y endocrinología.

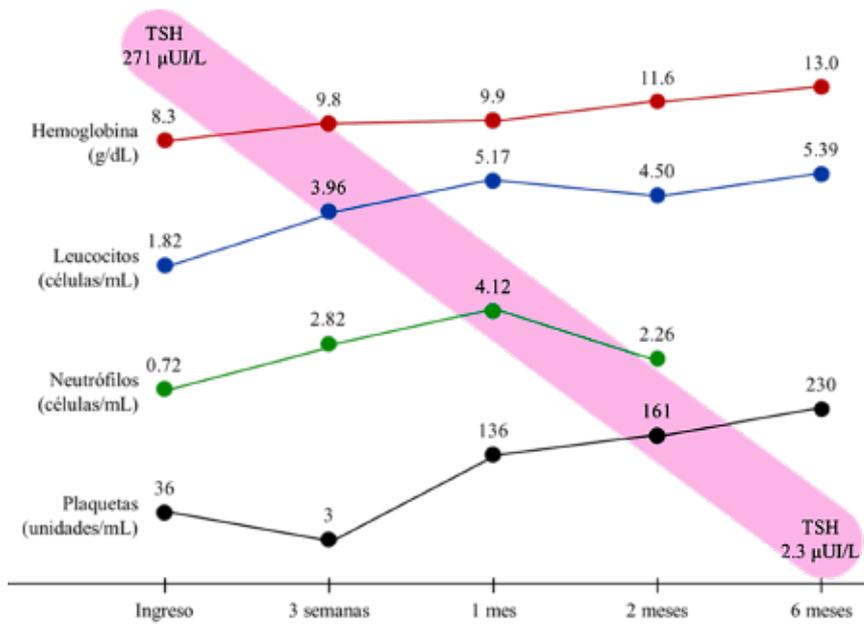


Figura 1. Evolución de los parámetros hematológicos respecto de la función tiroidea. TSH: hormona estimulante de la tiroides.

DISCUSIÓN

Los síndromes poliglandulares autoinmune (SPA) son trastornos poco comunes caracterizados por la destrucción autoinmune de tejidos endocrinos y no endocrinos (8). Los SPA se clasifican en cuatro subtipos, el más común es el tipo 3, el cual se observa típicamente en mujeres de mediana edad. Este tipo se caracteriza por la ausencia de insuficiencia suprarrenal —a diferencia de los SPA tipos 1 y 2—, y por la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA). La asociación de la ETA con diabetes mellitus tipo 1 define al SPA tipo 3a, mientras que su asociación con anemia perniciosa corresponde al tipo 3b. El SPA tipo 3c se caracteriza por la asociación de ETA con vitíligo, alopecia o miastenia gravis (8).

El SPA tipo 3b —también conocido como síndrome tirogástrico— se caracteriza por la afectación autoinmune tanto de la tiroides como del estómago. Esta asociación podría explicarse por algunas similitudes entre ambos órganos, como el origen endodérmico de las células foliculares tiroideas y las células parietales, la presencia de microvellosidades apicales que albergan actividad enzimática en ambos tipos celulares, y el transporte de yodo a través de la membrana celular mediado por los cotransportadores Na⁺/I⁻ (9).

La deficiencia de hormonas tiroideas interfiere con la eritropoyesis y reduce la utilización de hierro por los eritrocitos, esto como adaptación al menor requerimiento tisular de oxígeno debido a la menor tasa metabólica causada por el hipotiroidismo. La hipoplasia de médula ósea consecuente de esta adaptación o una reacción autoinmune contra ella podrían ser la causa de las demás citopenias (7) (Figura 2). Suele encontrarse eritropoyetina disminuida a pesar de la hipoxia tisular, posiblemente por reducción en la perfusión renal (10,11).

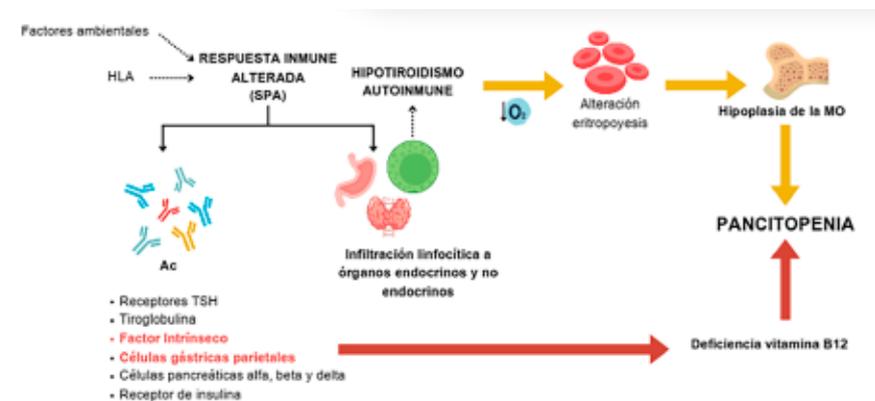


Figura 2. Hipótesis sobre la fisiopatología de la pancitopenia asociada al hipotiroidismo autoinmune. HLA: antígeno leucocitario humano; SPA: síndrome poliglandular autoinmune; Ac: anticuerpo; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; O2: oxígeno MO: médula ósea.

Los 11 casos reportados de pancitopenia asociada a hipotiroidismo primario (2-4,7,10-16), al cual agregamos este caso, resumidos en la tabla 1, muestran una afectación predominante en mujeres (75%) y una edad promedio de 55 años. La clínica de los pacientes reportados fue de hipotiroidismo como en el nuestro, a esto se le agregó alteraciones mentales e hipotensión en los pacientes que sufrieron como mixedematoso. La mitad de los casos presentaron niveles de TSH superiores a 100 μUI/L al momento del diagnóstico. Los anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO-Ab) fueron evaluados en seis casos, de los cuales cuatro resultaron positivos. Se documentó como mixedematoso en cuatro de los casos. Los hallazgos imagenológicos no tuvieron relación con nuestro caso, las radiografías y tomografías computarizadas (TC) tomadas en los reportes respondieron a procesos neumónicos, o complicaciones del coma mixedematoso. El tratamiento con levotiroxina resultó en la resolución de la pancitopenia en un promedio de 47 días.

Acerca de la púrpura trombocitopénica autoinmune, no existe una prueba estándar de referencia que permita establecer el diagnóstico de manera definitiva. El diagnóstico depende de la exclusión de otras causas, como la trombocitopenia inducida por fármacos, infecciones como H. pylori, hiperesplenismo, enfermedades hepáticas, síndromes mielodisplásicos, púrpura trombocitopénica trombótica y trombocitopatías congénitas. En este sentido, su asociación con el hipotiroidismo autoinmune y la anemia perniciosa encaja dentro de la definición

Tabla 1. Casos reportados de pancitopenia asociada a hipotiroidismo primario.

Autor, año	Sexo	Edad (años)	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dL)	TPO-Ab (UI/mL)	Diagnóstico	Tratamiento	Desenlace hematológico
Song <i>et al</i> , 1998 ⁽¹²⁾	Fem	68	63	N.E.	N.E.	Coma mixedematoso, pancitopenia y neumonía	Liotironina EV y levotiroxina VO, hidrocortisona EV, antibióticos	Resolución en 42 días
Rathi & Peacey, 2011 ⁽³⁾	Fem	64	182	0,18	347	Hipotiroidismo primario, síndrome nefrótico y pancitopenia	Levotiroxina VO	Resolución en 4 meses
Shaaban <i>et al</i> , 2013 ⁽¹³⁾	Fem	57	422	0,22	250	Hipotiroidismo primario, pancitopenia e insuficiencia suprarrenal primaria	Levotiroxina EV y VO, dexametasona EV y prednisona VO	Resolución en 7 días
Tsoukas, 2014 ⁽⁷⁾	Fem	82	291	< 0,3	Negativo	Coma mixedematoso y pancitopenia	Levotiroxina EV e hidrocortisona EV	Resolución en 1 mes
McMahon & Kamath, 2016 ⁽¹⁴⁾	Fem	25	209	0,4	N.E.	Hipotiroidismo primario, pancitopenia y anemia perniciosa	Levotiroxina VO y vitamina B12 VO e IM	Resolución en 2 meses
Mupamombe <i>et al</i> , 2019 ⁽¹¹⁾	Fem	71	25	0,89	N.E.	Coma mixedematoso y pancitopenia	Levotiroxina EV, hidrocortisona EV, antibióticos EV	Resolución en 9 días
Samanta <i>et al</i> , 2021 ⁽¹⁰⁾	Masc	14	> 100	0,11	734	Hipotiroidismo y pancitopenia	Levotiroxina VO	Resolución en 2 semanas
Bulut <i>et al</i> , 2021 ⁽¹⁶⁾	Fem	85	83	< 0,11	N.E.	En riesgo de coma mixedematoso por abandono de tratamiento de hipotiroidismo, y pancitopenia	Levotiroxina EV y VO	N.E.
Khan <i>et al</i> , 2022 ⁽²⁾	Fem	68	55	< 0,1	N.E.	Hipotiroidismo infracorregido y pancitopenia	Levotiroxina VO, corrección de dosis	Resolución en 1 semana
Stein <i>et al</i> , 2024 ⁽⁴⁾	Masc	53	71	0,23	N.E.	Coma mixedematoso por abandono de tratamiento de hipotiroidismo congénito, y pancitopenia	Levotiroxina EV y VO, hidrocortisona EV y ácido fólico VO	Resolución en 19 días
Unosawa <i>et al</i> , 2024 ⁽¹⁵⁾	Masc	43	36	< 0,4	Negativo	Hipotiroidismo primario por exceso de ingesta de yodo (de algas marinas), pancitopenia, celulitis en rodilla izquierda	Levotiroxina oral y modificaciones nutricionales	Resolución en 6 meses
Paz <i>et al</i> , 2024	Fem	33	271	< 0,3	> 1000	Hipotiroidismo primario y pancitopenia, que incluyó a anemia perniciosa (configurando un SPA tipo 3b) y PTA	Levotiroxina VO, eritropoyetina SC, hidroxocobalamina IM, filgrastim EV, sulfato ferroso VO, ácido fólico VO, prednisona VO	Resolución en 1 mes

EV: endovenoso; Fem: femenino; IM: intramuscular; Masc: masculino; N.E.: no especificado; PTA: púrpura trombocitopénica autoinmune; SC: subcutáneo; SPA: síndrome poliglandular autoinmune; T4L: tiroxina libre; TPO-Ab: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VO: vía oral.

de síndrome autoinmune múltiple, que se caracteriza por la ocurrencia de al menos tres enfermedades autoinmunes en el mismo paciente ⁽¹⁷⁾.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la reposición de las hormonas tiroideas, principalmente con levotiroxina ⁽¹⁰⁾. Además, en su asociación con gastritis atrófica y anemia perniciosa, es importante la administración de la vitamina B12 para prevenir o tratar las complicaciones de su deficiencia ⁽¹⁸⁾. El uso de corticoides fue empleado en casos donde incluían insuficiencia suprarrenal o cuadros graves, alcanzando una resolución completa sin la necesidad del tratamiento prolongado con este tipo de fármacos. Por el contrario, nuestra paciente permaneció en tratamiento con prednisona 5mg/día a largo plazo (6 meses a la actualidad), ello debido a que se añadió al diagnóstico, la purpura trombocitopénica idiopática.

En conclusión, el caso reportado describe la presentación del hipotiroidismo como una rara causa de pancitopenia en una paciente con síndrome poliglandular autoinmune tipo 3b. Bajo esta perspectiva, es necesario el enfoque multidisciplinario que incluya una evaluación experta por las especialidades médicas implicadas, con la finalidad de brindar un tratamiento oportuno y precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *The Lancet*. 2024; 404(10460):1347-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01614-3.
2. Khan M, Oo ZT, Htet ZM, Vudathani V, Khan Z. A Unique Case of Hypothyroidism Causing Pancytopenia With Literature Review. *Cureus*. 2022; 14(8):e27775. DOI: 10.7759/cureus.27775.
3. Rathi MS, Peacey SR. Pancytopenia and nephrotic syndrome related to autoimmune hypothyroidism. *JRSM Short Rep*. agosto de 2011;2(8):65. DOI: 10.1258/shorts.2011.011029.
4. Stein DA, Twito O, Geva Y, Sarid N. Myxedema Coma-associated Pancytopenia: A Case Report. *Rambam Maimonides Med J*. 28 de octubre de 2024;15(4):e0021. DOI: 10.5041/RMMJ.10535.
5. Laway BA, Mir SA, Bashir MI, Bhat JR, Samoon J, Zargar AH. Prevalence of hematological abnormalities in patients with Sheehan's syndrome: response to replacement of glucocorticoids and thyroxine. *Pituitary*. marzo de 2011;14(1):39-43. DOI: 10.5041/RMMJ.10535.
6. Chew S, Kamangar M. Approach to pancytopenia: From blood tests to the bedside. *Clin Med*. 17 de agosto de 2024;24(5):100235. DOI: 10.1016/j.clinme.2024.100235.
7. Tsoukas MA. Pancytopenia in severe hypothyroidism. *Am J Med*. septiembre de 2014;127(9):e11-12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.018.
8. Apolinario M, Brussels A, Cook CB, Yang S. Autoimmune polyglandular syndrome type 3: A case report of an unusual presentation and literature review. *Clin Case Rep*. 2022;10(2):e05391. DOI: 10.1002/ccr3.5391.
9. Oleo IERD, Saldarriaga MM, Silverman M, Thibaud S, Sponholz LR. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type IIIB: Hyperthyroidism and Pernicious Anemia, a Reminder of the Past. *J Endocrinol Metab*. 27 de octubre de 2017;7(5):159-61. DOI: 10.14740/jem451w
10. Samanta J, Saha A, Mitra S. Rare case of autoimmune hypothyroidism presenting with pancytopenia. *BMJ Case Rep*. 9 de febrero de 2021;14(2):e239036. DOI: 10.1136/bcr-2020-239036.
11. Mupamombe CT, Reyes FM, Laskar DB, Gorga J. Myxedema Coma Complicated by Pancytopenia. *Case Rep Med*. 2019;2019:2320751. DOI: 10.1155/2019/2320751
12. Song SH, McCallum CJ, Campbell IW. Hypoplastic anaemia complicating myxoedema coma. *Scott Med J*. octubre de 1998;43(5):149-50. DOI: 10.1177/003693309804300509.
13. Shaaban H, Modi T, Modi Y, Sidhom IW. Hematologic Recovery of Pancytopenia after Treatment of Hashimoto's Thyroiditis and Primary Adrenal Insufficiency. *North Am J Med Sci*. marzo de 2013;5(3):253-4. DOI: 10.4103/1947-2714.109231.
14. McMahon B, Kamath S. Pancytopenia in a Patient With Hypothyroidism. *JAMA*. 19 de abril de 2016;315(15):1648-9. DOI: 10.1001/jama.2016.2155.
15. Unosawa K, Aita T, Hamaguchi S. Hypothyroidism Due to Seaweed Overconsumption. *Cureus*. 2024;16(2):e55231. DOI: 10.7759/cureus.55231.
16. Bulut A, AlSibai K, Norman C. Pancytopenia in a Patient With Severe Hypothyroidism: A Case Report. *J Endocr Soc*. 1 de mayo de 2021;5(Supplement_1):A946-7. DOI: 10.1210/jeandso/bvab048.1934
17. Alwasaidi TA, Mustafa W, Osman H, Al-Hebshi A, Alfatayeh A. Multiple Autoimmune Syndrome With Alopecia Universalis and Immune Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*. 2021;13(1):e13033. DOI: 10.7759/cureus.13033.
18. Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients*. 17 de abril de 2022;14(8):1672. DOI: 10.3390/nu14081672.

Colecistitis aguda alitiásica como complicación de contusión abdominal en adolescente

Acute alithiasis cholecystitis as a complication of abdominal contusion in adolescent

Juan de Dios Yépez-Florián^{1,2,a}, Roxana Villacorta-Acosta^{1,3,b}, Julio Cesar Cruzado- Castañeda^{1,3,a}

¹ Hospital I La Esperanza, EsSalud. Trujillo, Perú.

² Grupo de investigación "Fisiología y medicina en diferentes altitudes" (FIMEDALT), Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

^a Médico internista

^b Médico reumatólogo

An Fac med. 2025;86(1):71-75./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.28399>

Correspondencia:

Juan de Dios Yépez Florián
jdyf73@gmail.com

Recibido: 26 de octubre 2024

Aprobado: 15 de enero 2025

Publicación en línea: 17 de febrero 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: Juan de Dios Yépez Florián: administración del proyecto, conceptualización, redacción y revisión, redacción del borrador y visualización de resultados. Roxana Villacorta Acosta: conceptualización, redacción del borrador, recursos y visualización de resultados. Julio Cesar Cruzado Castañeda: conceptualización, redacción del borrador original, recursos y visualización.

Citar como: Yépez-Florián J, Villacorta-Acosta R, Cruzado-Castañeda J. Colecistitis aguda alitiásica como complicación de contusión abdominal en adolescente. An Fac med. 2025;86(1):71-75. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.28399>

Resumen

La colecistitis aguda alitiásica (CAA) es una muy rara emergencia que representa hasta el 70% de los casos de colecistitis aguda en población pediátrica. La mortalidad asociada es significativamente elevada. Un adolescente sano de 14 años sufrió contusión toraco-abdominal derecha sin lesión de órganos abdominales. Progresivamente presentó larvado cuadro clínico de hiporexia, dolor en el cuadrante superior derecho, vómitos y al quinto día fiebre e ictericia. Se propuso colangitis aguda como diagnóstico inicial. Las imágenes seriadas apoyaron el diagnóstico de CAA. Es infrecuente que la contusión abdominal no crítica cause CAA como complicación postraumática. Las manifestaciones clínicas inespecíficas son desafiantes y constituyen un reto en las atenciones de emergencia. El diagnóstico precoz permitió un manejo conservador evitando la cirugía. Este informe ayudará a iniciar tratamiento temprano y reducir la mortalidad en emergencias similares.

Palabras clave: Colecistitis Aguda; Colecistitis Alitiásica; Traumatismos Abdominales; Dolor Abdominal (DeCS/BIREME)

Abstract

Acute acalculous cholecystitis (AAC) is a very rare emergency that represents up to 70% of cases of acute cholecystitis in the pediatric population. The associated mortality is significantly high. A healthy 14-year-old adolescent suffered a right thoraco-abdominal contusion without injury to abdominal organs. He progressively presented a latent clinical picture of hyporexia, pain in the right upper quadrant, vomiting and on the 5th day fever and jaundice. Acute cholangitis was proposed as the initial diagnosis. Serial images supported the diagnosis of AAC. Noncritical abdominal contusion rarely causes AAC as a posttraumatic complication. Nonspecific clinical manifestations are challenging and constitute a challenge in emergency care. Early diagnosis allowed conservative management, avoiding surgical therapy. This report will help initiate early treatment and reduce mortality in similar emergencies.

Keywords: Cholecystitis, Acute; Acalculous Cholecystitis; Abdominal Injuries; Abdominal Pain (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La colecistitis aguda alitiásica (CAA) es una muy rara emergencia que representa hasta el 10% de los casos de colecistitis aguda en adultos, y del 50% al 70% de los casos pediátricos^(1,2,3); su tasa de mortalidad puede llegar al 75%⁽³⁾. La asociación de fiebre, ictericia y dolor abdominal en el cuadrante superior derecho es llamada triada de Charcot (TCh), cuya presencia es sospecha de patologías biliares, especialmente de colangitis aguda. Según las Directrices de Tokio, esta sintomatología proporciona el diagnóstico en hasta el 90% de los casos⁽⁴⁾.

La CAA es una inflamación aguda de la vesícula biliar (VB) sin evidencia de cálculo⁽¹⁾. La población pediátrica puede desarrollar CAA después de una apendicectomía, y excepcionalmente, luego de un traumatismo abdominal cerrado. El diagnóstico de CAA parte de manifestaciones clínicas inespecíficas como la TCh, vómitos y el signo de Murphy positivo. En la ecografía abdominal, el engrosamiento de la pared vesicular > 3,5 mm es el criterio más confiable⁽²⁾, salvo imágenes no concluyentes, la tomografía y la resonancia magnética mejoran el rendimiento diagnóstico⁽⁵⁾. El tratamiento antibiótico temprano disminuye el progreso a la perforación de la VB, evita el tratamiento quirúrgico y reduce el riesgo de fallecimiento⁽³⁾.

Reportamos un caso de CAA como complicación postraumática en un adolescente previamente sano, que sufrió contusión toraco-abdominal derecha en ausencia de lesión de órganos abdominales. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres del paciente para la publicación del reporte; asimismo, se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación y Ética de la Red Asistencial La Libertad, EsSalud.

REPORTE DE CASO

Un adolescente de 14 años, sin antecedentes patológicos, mientras jugaba fútbol saltó elevándose aproximadamente 60 cm, y cae produciendo una contusión toraco-abdominal derecha, con dolor de intensidad 7/10 en la escala visual analógica. La altura aproximada de 60 cm sumada a la longitud de 100 cm desde el pie hasta el cuadrante superior derecho del paciente produjo una contusión desde aproximadamente 1,60 m.

Por el dolor intermite en zona de contusión, al segundo día, fue evaluado en emergencia y presentaba dolor leve a la palpación en reborde costal derecho. Se le indicó una radiografía de tórax, la cual resultó sin alteraciones. El paciente recibió analgesia intramuscular, y luego oral ambulatoria. Progresivamente presentó un conjunto de manifestaciones clínicas consistente en hiporexia, dolor creciente en el cuadrante superior derecho, náuseas, vómitos y al quinto día fiebre de 38,8°C. En emergencia, no se encontró amigdalitis, faringitis, ni linfadenitis, pero con los hallazgos de la TCh, se planteó colangitis aguda como diagnóstico inicial.

El ECOFAST no reveló líquido libre. La tomografía abdomino-pélvica con contraste reveló: leve hepatomegalia, no dilatación de vías biliares intra ni extrahepáticas; la vesícula biliar estuvo de 86 x 40 mm, la pared de 4 mm (Figura 1A y 1B). En pacientes de 14 años, la longitud, el ancho y el volumen de la vesícula biliar es de 5,9 cm ($\pm 1,1$), 2,0 cm ($\pm 0,6$) y 15,2 cm³ ($\pm 8,1$), respectivamente. El diámetro de los conductos biliares extrahepático, intrahepático derecho e izquierdo y el espesor de la pared de la vesícula biliar ajustados por edad son 3,8 mm ($\pm 1,6$), 1,9

mm ($\pm 1,9$), 1,9 mm ($\pm 1,1$ mm), 2,6 mm ($\pm 1,6$), respectivamente^(6,7).

La TCh, el patrón colestático con elevación de bilirrubina a predominio directo, la fosfatasa alcalina > 4 veces del límite superior normal (Tabla 1), orientó a patología biliar con sospecha de colangitis aguda, pero por los hallazgos tomográficos de engrosamiento de la pared vesicular > 3,5 mm y del diámetro trasversal > 2,6 cm según edad⁽⁶⁾ compatibles con colecistitis aguda en ausencia de dilatación del colédoco, se relegó dicha hipótesis, favoreciendo el diagnóstico de CAA.

Se inició una dosis de ceftriaxona 2g endovenosa (EV) más dos dosis de metronidazol 500 mg EV cada 8 h, luego se rotó a piperacilina tazobactam 4,5 g EV cada 6 horas. En la ecografía abdominal se observaron las vías biliares no dilatadas; vesícula biliar de 87 x 48 mm, pared de 2,7 mm, no litiasis y colédoco de 3,8 mm. Al tercer día, el paciente estuvo afebril, en la ecografía abdominal se observó vías biliares no dilatadas; vesícula biliar de 86 x 35 mm, pared de 2,5 mm, no litiasis, presencia de sedimento y el colédoco de 4,4 mm. Al cuarto día, el paciente asinto-

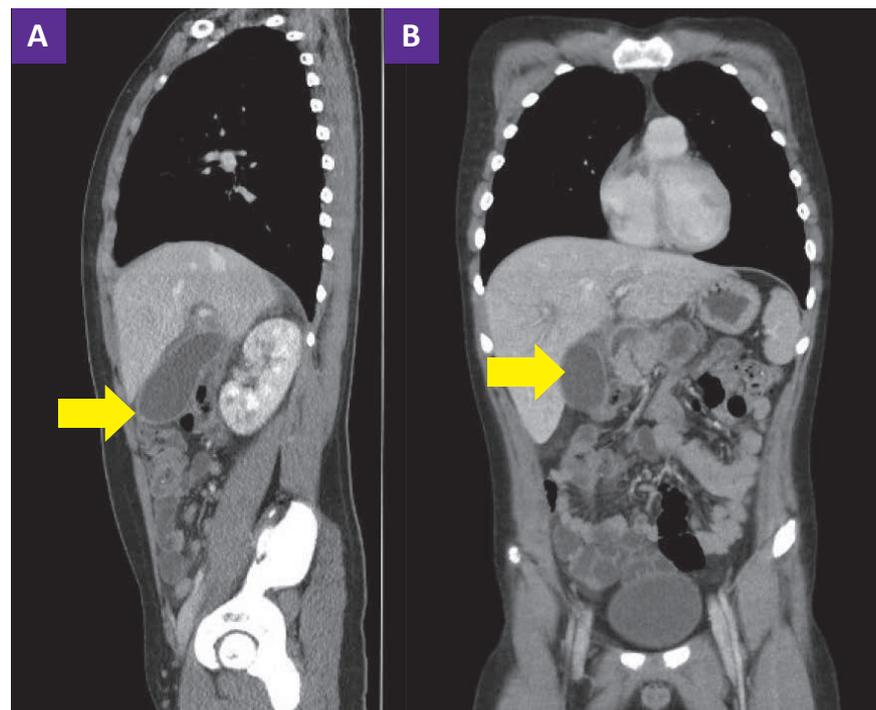


Figura 1. Tomografía abdomino-pélvica con contraste (flecha). (A) Corte sagital y (B) Corte coronal. Se identifica vesícula biliar dilatada y engrosamiento de pared vesicular.

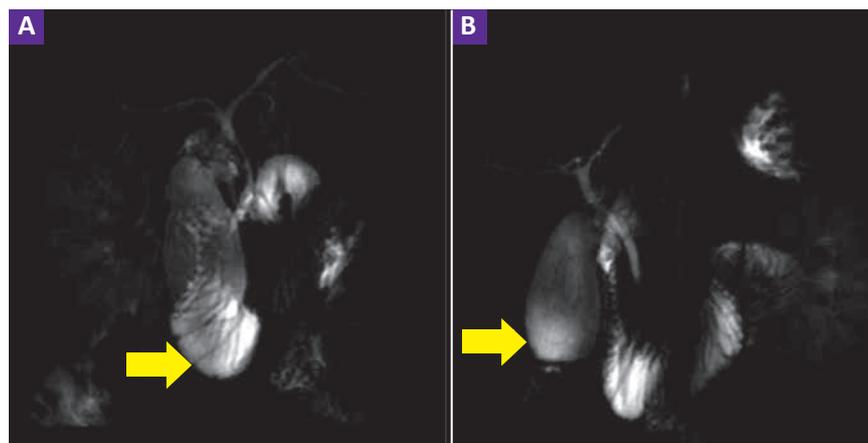


Figura 2. Colangiorenancia magnética (flecha). **(A)** Vesícula biliar dilatada. **(B)** Engrosamiento de pared vesicular.

mático fue dado de alta con diagnóstico de CAA y tratamiento con ciprofloxacino 500 mg vía oral cada 12 h por 5 días. No se realizó estudios para virus Epstein-Barr (VEB) por falta de reactivos en el hospital.

En controles ambulatorios, la serología para virus de hepatitis B y C fueron no reactivas. La colangiorenancia magnética (CRM) mostró: hepatomegalia, colecistitis y barro biliar (Figura 2A y 2B). Al

mes, la ecografía abdominal evidenció ausencia de alteraciones y al tercer mes la fosfatasa alcalina tenía niveles normales (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La CAA es una necroinflamación aguda de la vía biliar en ausencia de cálculos biliares, tiene patogénesis multifactorial, y ha sido observada en pacientes graves hospitalizados asociado a cirugía, shock, quemaduras, sepsis, nutrición parenteral total, inmunosupresión, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones primarias específicas (hongos, parásitos intestinales, virus hepatotrofos, etc.), ventilación mecánica y traumatismos; pero escasamente en personas previamente sanas ^(1,2,3).

Según etiología, la CAA se clasifica en mecánica, debido al aumento de presión de

Tabla 1. Evolución de los resultados de laboratorio del paciente.

Parámetro	Día de toma de muestra					Rango de referencia
	1	3	13	44	90	
Leucocitos (cel/mm ³)	17	11,36	5,21	5,06	8,86	4000- 10 000 /mm ³
Abastoados (%)	0	2	0	0	0	0- 5%
Segmentados (x 10 ³ /uL)	14,84	9,26	2,1	2,17	3,5	1,3- 6,0 x 10 ³ /uL
Linfocitos (x 10 ³ /uL)	1,13		2,73	2,3	3,1	0,8- 4,0 x 10 ³ /uL
Hemoglobina (gr/dL)	14,5	12,1	14,6	13,7	15,4	13,5 – 18,5 gr/dL
Plaquetas (cel/mm ³)	22,7	318	568	288	288	150- 450 x 10 ³ /mm ³
Tiempo de Protrombina (s)	23,69	17,1	16,05	12,54	13,8	10- 15 s
INR (S/U)	1,99	1,43	1,34	1,0	1,1	0,8- 1,10 S/U
Tiempo de tromboplastina (s)	37	41,45	34,85	26,23	-	30- 44 s
Bilirrubina total (mg/dL)	5,3	NHR	NHR	0,84	0,38	0- 1,0 mg/dL
Bilirrubina directa (mg/dL)	3,96	NHR	0,44	0,13	0,2	0- 0,3 mg/dL
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,34	NHR	NHR	0,71	0,18	0- 0,7 mg/dL
Gamma-glutamil transferasa (U/L)	373	227	113	48	18	11- 50 UI/L
Fosfatasa alcalina (U/L)	1135	947	600	558	16	65- 300 U/L
Transaminasa glutámico-oxalacética (UI/L)	NHR	NHR	18	17	16	0- 38 UI/L
Transaminasa glutámico-pirúvica (UI/L)	NHR	NHR	10	10	9	0- 42 UI/L
Amilasa (U/L)	43	-	-	-	-	0- 120 U/L
Proteína C reactiva (mg/L)	368	-	21	4	-	0- 5 mg/L
Albúmina (g/dL)	3,88	3,61	4,43	4,4	4,51	3,4- 4,8 g/dL
HBsAg	-	-	-	No Reactivo	-	No Reactivo
Anticuerpos contra VHC	-	-	-	No Reactivo	-	No Reactivo

Nota: el día 4 fue dado de alta hospitalaria
NHR: no se realizó por falta de reactivos en el hospital

la cavidad cística provocando compresión e isquemia de la pared vesicular; química, por la actividad de las fosfolipasas en la lecitina biliar produciendo lecitina hemolítica e infecciosa causada por bacterias principalmente⁽¹⁾. La etiología por virus de la hepatitis se descartó mediante serología no reactiva y niveles normales de transaminasas (patrón hepatocelular). Dado el tiempo de presentación clínica de nuestro paciente (< 6 semanas: aguda; 6 semanas a 6 meses: subaguda)⁽⁸⁾, las transaminasas deberían haberse mantenido elevadas durante varios meses, como ocurrió con la fosfatasa alcalina. El presente paciente no tuvo malestar general, dolor de cabeza, fiebre previa a la amigdalitis y/o faringitis, agrandamiento con dolor de los ganglios linfáticos cervicales y linfocitosis atípica; por lo que, la mononucleosis infecciosa fue improbable⁽⁹⁾.

El tiempo de protrombina ligeramente prolongado indicaría deficiencia de vitamina K debido a ictericia y malabsorción intestinal, y no necesariamente disfunción hepatocelular significativa⁽³⁾. La arteria de la vesícula biliar es una arteria terminal, por lo que, alteraciones en el suministro sanguíneo ocasionaría necrosis isquémica de la pared. La hipotensión puede causar vasoconstricción, que resulta en hipoperfusión, al igual que el estrés relacionado con cirugía o traumatismo. La obstrucción intestinal, la deshidratación grave causada por quemaduras y traumatismos pueden provocar trastornos funcionales de la excreción biliar que conduce a retención hepática y sistémica de bilirrubina y sales biliares⁽¹⁾. Normalmente la bilis es aséptica debido al impedimento funcional del esfínter de Oddi⁽³⁾, sin embargo, pueden pasar espontáneamente pequeñas cantidades de bacterias y conllevar a infección biliar retrógrada causada principalmente por patógenos entéricos^(3,10).

En una serie de 12 pacientes de 18 a 67 años con colecistitis aguda como complicación de un traumatismo, la CAA se presentó en once de ellos, de los cuales nueve fallecieron⁽¹¹⁾. En otro estudio de 147 pacientes pediátricos de 9 días a 18 años, el 9,25% falleció. Se encontró que el lodo biliar era uno de los predictores importantes de mortalidad por CAA. En nuestro reporte, la ecografía control y la colangiografía informaron lodo biliar⁽¹²⁾, lo que reforzó el diagnóstico de CAA.

El traumatismo abdominal cerrado que provoca lesión de la vesícula biliar es infrecuente y se acompaña de síntomas clínicos vagos e imágenes no diagnósticas. El traumatismo puede ser de varias modalidades, incluidos puñetazos, patadas y caídas abdominales, como sucedió en este caso⁽¹³⁾. Considerando la segunda ley de Newton, en nuestro paciente la fuerza de choque calculada osciló entre 4199 a 5401 Newton, suficiente para ocasionar un trauma abdominal⁽¹⁴⁾ y producir CAA.

En el paciente, la contusión abdominal posiblemente por lesión traumática directa desencadenó lesión endotelial, estasis e isquemia de la vesícula biliar, luego colestasis, distensión de la vesícula e infección secundaria con patógenos entéricos^(2,3). Posteriormente, la respuesta terapéutica antibiótica fue adecuada.

El diagnóstico de CAA es un reto pues está basado en síntomas y signos inespecíficos como la TCh, vómitos, signo de Murphy⁽¹⁰⁾, leucocitosis, colestasis y disfunción hepática, además, se requiere excluir diagnósticos alternativos⁽²⁾. La ecografía abdominal puede revelar criterios diagnósticos como: aumento del espesor de la pared de la vesícula biliar a > 3,5 mm, líquido pericolectístico, presencia de lodo y distensión vesicular. Dos criterios y la ausencia de cálculos biliares respaldan el diagnóstico de CAA. El engrosamiento de la pared vesicular es el criterio individual más confiable, con especificidad de hasta el 98,5%^(2,15), salvo imágenes no concluyentes. La tomografía es tan precisa como la ecografía en el diagnóstico de CAA con iguales criterios diagnósticos⁽²⁾. Si las imágenes son equívocas o no diagnósticas y persiste la sospecha clínica, se sugiere realizar una resonancia magnética para mejorar la eficiencia diagnóstica^(4,5,7). El retraso del diagnóstico y tratamiento facilita el progreso a la perforación de la vesícula biliar e incrementa el riesgo de fallecimiento⁽¹⁾.

Es infrecuente que una contusión abdominal no crítica cause patología biliar como complicación postraumática. La posterior manifestación clínica inespecífica y el patrón colestásico, obliga a sospechar de colangitis aguda o CAA. En el paciente, las imágenes facilitaron el diagnóstico temprano y permitió un manejo conservador evitando la cirugía. Este informe ayu-

dará a iniciar pronto tratamiento y reducir la mortalidad en emergencias similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fu Y, Pang L, Dai W, Wu S, Kong J. Advances in the study of acute acalculous cholecystitis: A comprehensive review. *Dig Dis*. 2022;40(4):468–78. DOI: doi.org/10.1159/000520025
2. Poddighe D, Sazonov V. Acute acalculous cholecystitis in children. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4870–9. DOI: doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4870
3. Nezam HA. Acalculous cholecystitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management [Internet]. Uptodate.com; 2022 [citado el 13 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acalculous-cholecystitis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?>
4. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):96–100. DOI: doi.org/10.1002/jhbp.519
5. Bonomo RA, Edwards MS, Abrahamian FM, Bessesen M, Chow AW, Dellinger EP, et al. 2024 clinical practice guideline update by the Infectious Diseases Society of America on complicated intraabdominal infections: Diagnostic imaging of suspected acute cholecystitis and acute cholangitis in adults, children, and pregnant people. *Clin Infect Dis*. 2024;79(Supplement_3):S104–8. DOI: doi.org/10.1093/cid/ciae349
6. Yoo J-H, Kwak H-J, Lee M-J, Suh J-S, Rhee C-S. Sonographic measurements of normal gallbladder sizes in children. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(2):80–4. DOI: doi.org/10.1002/jcu.10136
7. Abubakar AA, Yahuza M, Mansur R, Yau A, Maikusa BS. Sonographic determination of gallbladder dimension among apparently healthy school-aged children in Kano metropolis. *Acta Med Int*. 2024;11(3):225–30. DOI: doi.org/10.4103/amit.amit_16_24
8. Mohamed MF, Wachavkar N, Efanagely Y, Marino D, Beran A, Abdallah M, et al. Etiologies and outcomes of transaminase elevation > 1000 IU/L: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(7):2843–52. DOI: doi.org/10.1007/s10620-023-07962-w
9. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018; 102:84–92. DOI: doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001
10. Saragò M, Fiore D, De Rosa S, Amaddeo A, Pulitano L, Bozzarello C, et al. Acute acalculous cholecystitis and cardiovascular disease, which came first? After two hundred years still the classic chicken and eggs debate: A review of literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;78(103668):103668. DOI: doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103668
11. Howard RJ. Acute acalculous cholecystitis. *Am J Surg*. 1981;141(2):194–8. DOI: doi.org/10.1016/0002-9610(81)90155-0
12. Lu Y-A, Chiu C-H, Kong M-S, Wang H-I, Chao H-C, Chen C-C. Risk factors for poor outcomes of children with acute acalculous cholecystitis. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):497–503. DOI: doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.12.005
13. Jaggard MKJ, Johal NS, Choudhry M. Blunt abdominal trauma resulting in gallbladder injury: a review with

- emphasis on pediatrics. *J Trauma*. 2011;70(4):1005–10. DOI: doi.org/10.1097/TA.0b013e3181fca17
14. Beránek V, Votápek P, Stastny P. Force and velocity of impact during upper limb strikes in combat sports: a systematic review and meta-analysis. *Sports Biomech*. 2023;22(8):921–39. DOI: doi.org/10.1080/14763141.2020.1778075
15. Blasco-Alonso J, García-Caro E, Gil-Gómez R, Jiménez-Alcántara C, Sánchez-Yáñez P, Milano-Manso G. Colecistitis aguda alitiásica en pediatría: una patología no tan rara. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2014 [citado el 13 de enero de 2025];106(7):487–90. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082014000700010&Ing=es.

Mammary Sparganosis: An Isolated Case

Esparganosis mamaria: un caso aislado

Augusto Ordoñez-Chinguel^{1,a}, Maria Ramos-Perez^{1,a}, Martín Falla-Jimenez^{1,a}, Leslie Soto-Arquiñigo^{2,b}, Esperanza Milla-Noblega^{3,c}, Mercedes Bravo-Taxa^{3,c}, Edgar Yan-Quiroz^{4,d}, José Tenazoa-Villalobos^{4,d}

¹ Department of Breast Surgery and Soft Tissue, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima, Perú.

² Department of Infectology, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Department of Oncology Pathology, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima, Perú.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

^a Breast and soft tissue surgeon

^b Infectious disease doctor

^c Pathologist

^d Surgical oncologist

An Fac med. 2025;86(1):76-80./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29083>

Corresponding:

José Richard Tenazoa Villalobos
joseritenov@gmail.com

Received: 28 January 2025

Accepted: 5 March 2025

Online publication: 28 March 2025

Conflicts of interest: The authors state that there are no conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions: AOC and MBT analyzed the clinical data, drafted the manuscript, and performed the final editing. EMN provided the pathological results and offered professional guidance. MRP, MFJ, EYQ, and JTV contributed imaging studies and conducted patient follow-ups during the outpatient phase. MBT contributed to the critical review and supervised the entire study. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Cite as: Ordoñez-Chinguel A, Ramos-Perez M, Falla-Jimenez M, Soto-Arquiñigo L, Milla-Noblega E, Bravo-Taxa M, et al. Mammary Sparganosis: An Isolated Case. *An Fac med.* 2025;86(1):76-80. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29083>

Abstract

Sparganosis is an unusual zoonosis provoked by the plerocercoid larva form of the tapeworm *Spirometra*. The most frequent sparganosis infestation is subcutaneous tissue and extra-subcutaneous areas such as the breast, representing more than 2% of cases. Consumption of raw food such as frogs, snakes, and fish are a risk factor for human infection. Complete surgical removal of the parasite is the therapy of preference. We illustrate the case of a patient with a nodular tumor in the left breast who required an anatomopathological study to differentiate between benign and malignant tumors. The histological study revealed the presence of percooid tapeworm larvae (*Sparganosis*) without evidence of the same at the systemic-visceral level, treated with surgical extraction and with a favorable outcome.

Keywords: Sparganosis; Breast; Zoonoses; Breast Neoplasms; Peru (source: MeSH NLM).

Resumen

La esparganosis es una enfermedad zoonótica inusual provocada por la forma larvaria o plerocercoides de la tenia *Spirometra*. La infestación más frecuente por esparganosis es el tejido subcutáneo y las zonas extrasubcutáneas como la mama, representando más del 2% de los casos. La ingesta de alimentos poco cocidos o crudos tales como ranas, serpientes y peces es un factor de riesgo para la contraer dicho parásito. La extirpación quirúrgica completa del parásito es la terapia de preferencia. Ilustramos el caso de una paciente con tumor nodular en mama izquierda que requirió un estudio anatomopatológico para diferenciar entre tumores benignos y malignos. El estudio histológico reveló la presencia de larvas de tenia percoide (*Sparganosis*) sin evidencia a nivel sistémico-visceral, tratadas con extracción quirúrgica y con evolución favorable.

Palabras clave: Esparganosis; Mama; Zoonosis; Neoplasias de la Mama; Perú (fuente: DeCS BIREME).

INTRODUCTION

Sparganosis is a rare parasitic disease caused by infection with sparganum, the larval stage of *Spirometra* species. P. Manson first described the condition in China nearly two centuries ago, and C.W. Stiles documented the first human case in 1908. This parasite is most commonly found in fat areas of the abdominal wall, limbs, genitourinary, central nervous system, eyeballs, lungs, and pleura. Breast sparganosis is even rarer, accounting for no more than 2% of all reported human cases ^(1,2).

This infectious disease is found worldwide but is more commonly seen in some regions of the Asian (Japan, China, and Korea) and Latin American continents. Humans are accidental hosts in the parasite's cycle, while some domestic and wild animals bring the parasite inside their guts and become definitive hosts ⁽³⁾.

The incubation period ranges from at least 3 weeks to 3 years. Human infection occurs through the ingestion of raw or undercooked toads, snakes, poultry, fish, or water contaminated with infected copepods. The parasite matures in the skeletal muscles, subcutaneous fat layer, urinary tract, eye, pleural and abdominal viscera. In rarer cases, other tissues, such as the breast, may also be affected ⁽⁴⁾.

These tumors are inherently linked with marked inflammation and could resemble soft-tissue neoplasms. Ultrasound imaging has played a significant role in the detection and diagnosis of this disease. We illustrate a case of breast sparganosis infection in a 47-year-old woman, discussing its management and differential diagnosis. With only 10 reported cases of breast sparganosis worldwide, this case represents a rare occurrence.

This case highlights the importance of considering a wide range of differential diagnoses in women presenting with a breast mass, especially in individuals from endemic regions. This case followed CARE guidelines for reporting and obtaining patient informed consent and approval by an ethics committee of the National Institute of Neoplastic Diseases (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas- INEN)

CASE REPORT

A 47-year-old woman from Iquitos, Loreto, Peru, who worked as a food dis-

tribution control supervisor, had a long-standing habit of consuming river fish. She denied eating raw foods such as frogs and snakes, which were commonly consumed in her region. However, she recalled an incident in early 2019 when she traveled to a remote area in her locality and was exposed to an unsanitary environment. During that time, she had contact with non-potable river water and consumed undercooked meat.

In October 2022, she noticed the presence of a lump in the left breast associated with pain and subsequent localized erythema. Therefore, she arrived at the National Institute of Neoplastic Diseases. On physical examination, a painful palpable nodule was recognized in R10-R11 of the left breast, 3 cm from the nipple. Imaging studies breast ultrasound highlighted a 17 mm nodular lesion in the left breast, BIRADS 4A type, associated with suspicious lymphadenopathies (Figure 1). An ultrasound-guided true-cut biopsy was conducted, documenting breast tissue with fibrosis and scarce ducts without evidence of malignant neoplasia. Given the discordance between the imaging study and the ana-

tomopathological result, an excisional biopsy was scheduled, and additionally, a fine needle aspiration biopsy of the left axillary region was performed, the latest being negative for malignancy.

The anatomopathological report, following a lumpectomy (excisional biopsy), confirmed the presence of percoid parasitic larvae with histological features consistent with sparganosis. The findings were associated with an exacerbated chronic inflammatory process, including foreign body-like giant cells, with no evidence of malignant neoplasm (Figure 2). Subsequent imaging studies showed a high-density image compatible with seroma. Tomographic studies of the brain, thorax, and abdomen were also performed, all without substantial alterations.

Serial parasitological and immunoassays studies were negative during the infectious diseases department's evaluation. As a result, observation and monthly follow-up were recommended, with no antiparasitic treatment prescribed at that time. The patient was discharged, and the surgical wound is currently well-treated and without significant abnormalities. (Figure 3).

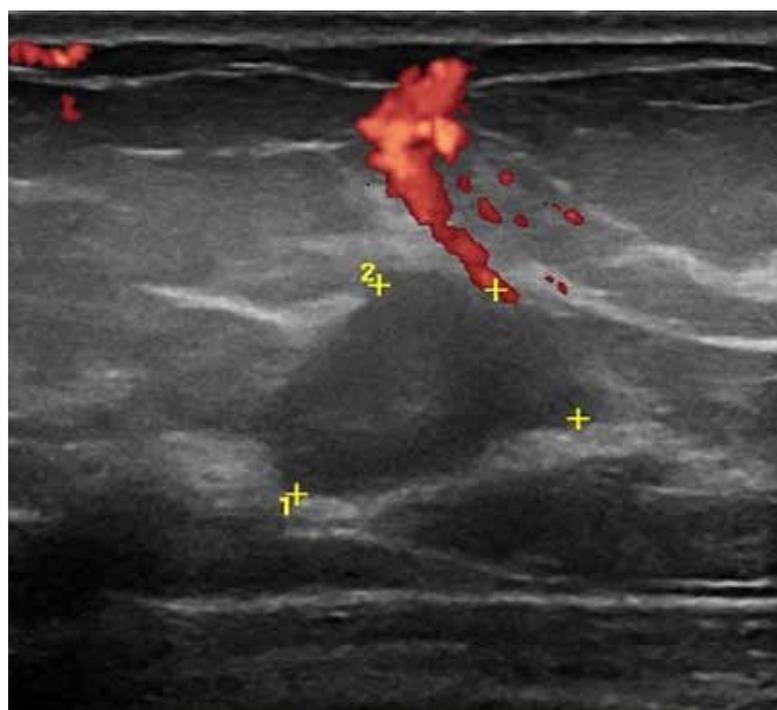


Figure 1. Ultrasound image showing suspicious lesion in left breast, pre-surgery.

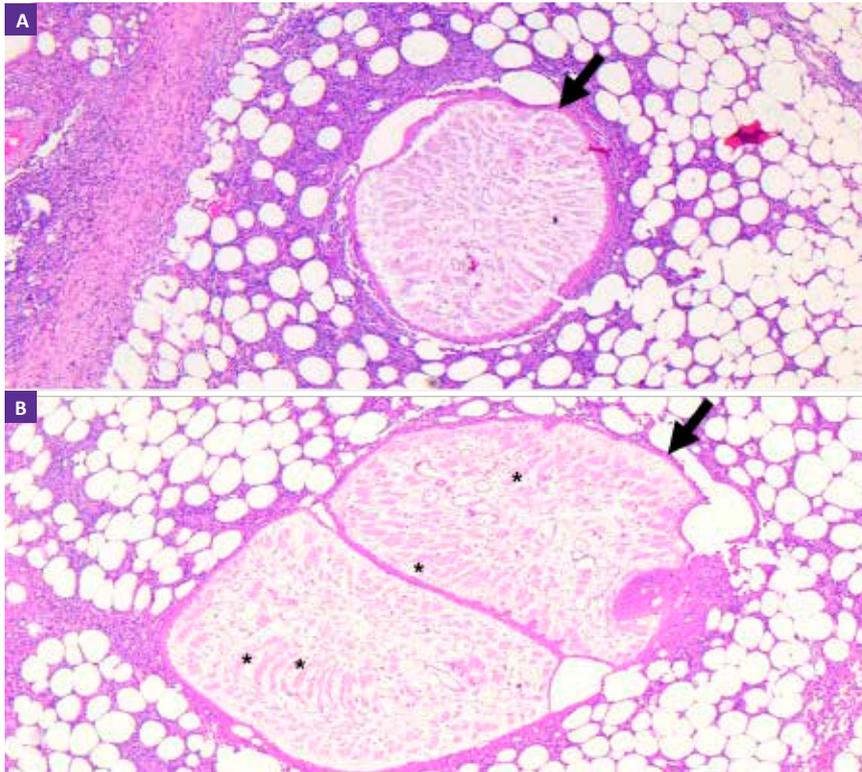


Figure 2. A. The cestode (arrow) shows a pale myxoid matrix with longitudinal smooth muscle fibers and calcareous corpuscles (mineralized concretions), surrounded by a non-cellular eosinophilic tegument. Surrounding tissue may show chronic inflammation, cyst formation, granulomatous inflammation (HE 200X). **B.** The thin longitudinal smooth muscle fibers (*) within the myxoid matrix of the cestode larval area are the distinguishing feature for identification of the organism. Scolex is absent, compared to other parasitosis (HE 400X).

DISCUSSION

Sparganosis is a zoonotic disease caused by the cestode larvae of *Spirometra* species, belonging to the *Diphyllobotho-*

tridae family and *Pseudophyllidea* order. The larval stage, known as sparganum, gives the disease its name^(5,6). Several tapeworms of the *Spirometra* species, such

as *mansonii*, *erinacei*, *erinaceiueuropaei*, and *mansonoides*, can cause disease in mammals; however, the larval form of the cestodes *Spirometra mansonii* and *Spirometra erinacei* causes the most infestations in humans by far^(7,8). *S. erinaceiueuropaei* is typically found in Africa and Asia, while *S. mansonoides* is mainly reported in the United States. In Latin America, including Perú, the predominant species is *S. mansonii*⁽⁷⁾.

In Peru, human sparganosis has been reported in Loreto, where the patient under study comes from. The Peruvian Amazon rainforest is rich in fauna, which allows the parasite to sustain its life cycle. As a result, human sparganosis in this area may be more significant than currently recognized⁽⁹⁾. In the Peruvian Amazon region, this parasite is most frequently acquired through the ingestion of contaminated water or raw or undercooked meat contaminated with plerocercoid larvae, typically fish, snakes, or frogs. Once ingested, the larvae develop into a human infestation. These food sources are a regular part of the diet for people living in these areas⁽¹⁰⁾.

The adult definitive form of this parasite grows in the gut of certain wild animals and domestic mammals (cats and dogs). The first intermediate hosts are copepods that thrive in freshwater, while the second intermediate hosts include amphibians (frogs, toads) and reptiles (snakes, turtles, crocodiles), which serve as reservoirs for the parasite. Humans are incidental hosts, becoming infected by consuming raw or undercooked meat containing plerocercoid larvae, such as toad or snake meat. Infection may also occur through traditional practices, such as using infected meat as a topical treatment for skin disorders or inflammatory eye diseases. However, the most common route of transmission is the ingestion of contaminated water containing copepods harboring the parasite. After the ingestion, the larvae perforate the intestinal wall, enter the peritoneal cavity, and invade subcutaneous fat tissue, skeletal muscle, and other organs. The adult definitive form of this parasite is a pale characteristic, flat, pseudosegmented helminth and ranges from 3 to 30 cm long. Plerocercoids cannot enter through intact skin but can ingress via superficial skin lesions, eyes, and mucosa-exposed^(5,7).



Figure 3. Partial mastectomy. Postoperative scar in affected breast.

Table 1. Clinical-pathological characteristics of reported cases of breast sparganosis.

Author	Year	Sex and age	Procedence	Characteristics	Treatment	Pathology
Ordoñez-Chinguel, <i>et al.</i>	2025	47-year-old woman.	Loreto, Iquitos Province, Peru	<ul style="list-style-type: none"> Painful nodule in R10-R11, left breast, 3 cm from the nipple Ultrasound: 17 mm nodular lesion, BIRADS 4A, suspicious lymphadenopathies 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy Antiparasitic therapy was not needed 	<ul style="list-style-type: none"> Plerococoid parasitic larvae compatible with sparganosis Chronic inflammatory process with foreign body-like giant cells No malignant neoplasm
Zhang Y, Tian Y. ⁽²⁾	2021	58-year-old woman	Wuhan, Hubei Province, China	<ul style="list-style-type: none"> Ultrasound: Nodule in the right breast 5x1.7x0.7 cm. BIRADS category 4B Another nodule in 6 o'clock 1.8 cm x 1.2 cm x 0.4 cm BIRADS 4A Two hypochoic masses 0.5 cm x 0.3 cm at 11-12 o'clock, and 0.3 cm x 0.2 cm. BIRADS 4A 	<ul style="list-style-type: none"> Vacuum-assisted breast biopsy system 	<ul style="list-style-type: none"> The most extensive lesion surrounding the worm revealed inflammatory cell infiltration and thick eosinophilic tegument Multiple tapeworms were 18 cm, 16 cm, and 11 cm long. The other masses were parasite eggs
Okino T. <i>et al.</i> ⁽¹³⁾	2021	92-year-old woman	Okayama Prefecture, the western part of Japan	<ul style="list-style-type: none"> A nodule in the left breast (11.4 x 8.6 x 9.5 mm) was surgically removed in 2017 One year later, a new mass (8.9 x 4.5 x 6.7 mm) appeared 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy 	<ul style="list-style-type: none"> Genomic DNA revealed Mitochondrial cytochrome and was sequenced: <i>Spirometra</i> Type I
Oh MY. <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	2019	69-year-old woman 46-year-old woman	Seoul, Korea Seoul, Korea	<ul style="list-style-type: none"> Painless tumor of the left breast Mammography: benign calcifications Ultrasonography: A hypochoic lesion in the subcutaneous layer Painless tumor (2 cm) in the right breast Ultrasonography: Anoechoic tubular mass 	<ul style="list-style-type: none"> Excisional biopsy Excisional biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> Features of sparganum, tegumental brush border, longitudinal muscle fibers, and absence of gastrointestinal tract Sparganum was confirmed: thick eosinophilic tegument, calcareous bodies, and longitudinal trends of muscles
Kazemi A, Awosika O, Burgess C. ⁽¹⁵⁾	2018	77-year-old woman	Washington	<ul style="list-style-type: none"> Two firm nodules in the right breast 	<ul style="list-style-type: none"> Single-dose therapy with oral praziquantel 600mg 	<ul style="list-style-type: none"> Punch biopsy: thin-walled vascular channels, loose inflamed stroma, fibrosis, calcareous corpuscles. Elevated Immunoglobulin E (811 IU/mL)
Kim HS. <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	2017	62-year-old woman	Seoul, Korea	<ul style="list-style-type: none"> A firm tumor in the Right breast (5,5 cm) Mammography: Tubular lesion Ultrasonography: multiple track-like tubular lesions 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy 	<ul style="list-style-type: none"> Distinctive attributes of a sparganum and foreign body reaction Anti-sparganum-specific IgG levels: 1.22 (calculated by ELISA)
Nathavitharana RR, <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	2015	58-year-old woman	She was born in China, immigrated to the United States more than 30 years ago	<ul style="list-style-type: none"> Left breast mass: 2 x 0.5 cm Mammography: area of focal asymmetry 1.2 cm Ultrasound: Irregular, serpinginous, hypochoic nodule 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy 	<ul style="list-style-type: none"> Inflammation, lymphoid follicle shape, histiocytes, eosinophils, and foreign body giant cell response
Min KW. <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	2013	76-year-old man	Seoul, Korea	<ul style="list-style-type: none"> Tumor of the right breast, it appears 1 month ago Ultrasound: Tumor with serpentine tubular low echoic pattern 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy Albendazole/praziquantel for 3 days 	<ul style="list-style-type: none"> Dilated tubules, infiltration of lymphocytes, eosinophils, and plasma cells The worm demonstrated the typical attributes of sparganum
Park JH. <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	2006	59-year-old woman	Seoul, Korea	<ul style="list-style-type: none"> Palpable masse in the left breast Mammography: continuous cord-like structures Ultrasonography: tubular mass, folded band-like tracts, tubule-in-tubule impression 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Spirometra sp.</i>, total length of 20.3 cm
Sim S. <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	2002	29-year-old women	Seoul, Korea	<ul style="list-style-type: none"> Palpable itching tumor on the right breast Ultrasound: serpinginous hypochoic tubular mass, partial fat necrosis 	<ul style="list-style-type: none"> Lumpectomy 	<ul style="list-style-type: none"> Ivory, pale opaque ribbon-like worm (16.5 x 0.5 cm)

The most common presentation of sparganosis involves subcutaneous and extra subcutaneous disorders, which can emerge in different parts of the body, preferentially skeletal muscles, eyeball, tongue, breast, lungs and pleura, viscera of the abdomen, urogenital, pericardium and mediastinum, neck, spine, bone, and central nervous system^(6,11). The manifestation of the infestation depends on the number and location of larvae within the human body and may remain asymptomatic in the early phases of infection. Tissue migration and perforation by the plerocercoids usually trigger a localized inflammatory response with perilesional erythema or oedema, as observed in our patient (Table 1)⁽⁶⁾.

The typical manifestation of sparganosis consists of migrating subcutaneous nodules that periodically appear and disappear. These lesions are intensely pruritic, inflamed, and erythematous, often becoming tender and accompanied by painful edema. In some cases, systemic symptoms such as chills and fever may occur. Eosinophilia is a common characteristic in affected patients. Nevertheless, our patient did not present with eosinophilia, and imaging studies showed no evidence of visceral involvement⁽⁶⁾.

The diagnosis of sparganosis is problematic because it is not pathognomonic based on signs and symptoms. The definitive diagnosis is performed by biopsy or excision of the parasite in the subcutaneous tissue; however, cerebral, soft tissue, breast, or visceral sparganosis presents a greater challenge, as it often requires surgical removal of the larva. Serological tests are the most utilized for diagnosis⁽⁶⁾. The pathological examination revealed a chronic inflammatory process with a granulomatous response, the presence of mature B-lymphocytes, eosinophils, and significant collagen deposition surrounding the tapeworm. These findings are consistent with the pathological results observed in our patient⁽¹²⁾.

Surgical removal of the larval form is the preferred treatment for subcutaneous, ocular, breast, oral cavity, and cerebral sparganosis. It is crucial to ensure complete extraction of the parasite, as any remaining scolex can lead to recurrence of the disease. Praziquantel is the preferred treatment in case of considerable fat nodules or visceral sparganosis; the recommended dose is 120-130 mg/kg separated into two or three doses⁽¹²⁾. In cases of deep-seated infections, albendazole is considered as an alternative treatment⁽¹¹⁾.

In conclusion, parasitic infection by sparganosis is rare in our setting, and even more uncommon when confined to the mammary parenchyma without involvement of other body sites. In subcutaneous tissue tumors, it is essential to consider a differential diagnosis that includes rare infections or granulomatous responses to uncommon pathogens, such as in this case. Recurrence depends on the parasite's location and incomplete removal during the initial treatment.

REFERENCES

1. Trupti B, Shirish N, Maneesha P, Santosh A. An unusual case of urinary sparganosis in the Indian subcontinent. *Indian J Urol*. 2018; 34(2):158-160. DOI: 10.4103/iju.IJU_273_17.
2. Zhang Y, Tian Y. A case of breast sparganosis: with an emphasis on ultrasonographic findings. *Radiol Case Rep*. 2021; 16(11):3389-3391. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.07.034.
3. Jeon HK, Park H, Lee D, Choe S, Kim KH, Sohn WM, *et al*. Genetic Identification of *Spirometra decipiens* Plerocercoids in Terrestrial Snakes from Korea and China. *Korean J Parasitol*. 2016; 54(2):181-5. DOI: 10.3347/kjp.2016.54.2.181.
4. Carod-Artal F. Causas tropicales de epilepsia. *Rev Neurol* 2009; 49(9): 475-482. DOI: <https://doi.org/10.33588/rm.4909.2009212>
5. Lescano AG, Zunt J. Other cestodes: sparganosis, coenurosis and *Taenia crassiceps* cysticercosis. *Handb Clin Neurol*. 2013; 114:335-45. DOI: 10.1016/B978-0-444-53490-3.00027-3.
6. Cui J, Wang Y, Zhang X, Lin XM, Zhang HW, Wang ZQ, *et al*. A neglected risk for sparganosis: eating live tadpoles in central China. *Infect. Dis. Poverty*. 2017; 6:58. DOI 10.1186/s40249-017-0265-7
7. Noiphithak R, Doungpraser G. A case of disseminated central nervous system sparganosis. *Surg Neurol Int*. 2016; 7(39): S958-S96. DOI: 10.4103/2152-7806.195236
8. Walker MD, Zunt JR. Neuroparasitic infections: cestodes, trematodes, and protozoans. *Semin Neurol*. 2005; 25(3):262-77. DOI: 10.1055/s-2005-917663.
9. Tantaleán M, Guerrero C. Presencia de *Spirometra mansonioides* en el Perú. *Bol Peruano Parasit*. 1982; 88(46):4-10. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/parasitologia/v4-10/pdf/a12v4-10.pdf>
10. Sim S, You JK, Lee IY, Im KI, Yong TS. A case of breast sparganosis. *Korean J Parasitol*. 2002; 40(4):187-9. DOI: 10.3347/kjp.2002.40.4.187.
11. Wiwanitkit V. A review of human sparganosis in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2005; 9(6):312-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.08.003.
12. Chai JY. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update. *Infect Chemother*. 2013; 45(1):32-43. DOI: 10.3947/ic.2013.45.1.32.
13. Okino T, Yamasaki H, Yamamoto Y, Fukuma Y, Kurebayashi J, Sanuki F, *et al*. A case of human breast sparganosis diagnosed as *Spirometra* Type I by molecular analysis in Japan. *Parasitol Int*. 2021; 84:102383. DOI: 10.1016/j.parint.2021.102383.
14. Oh MY, Kim KE, Kim MJ, Chu A, Lee JY, Park JH, *et al*. Breast Sparganosis Presenting with a Painless Breast Lump: Report of Two Cases. *Korean J Parasitol*. 2019; 57(2):179-184. DOI: 10.3347/kjp.2019.57.2.179.
15. Kazemi A, Awosika O, Burgess C. Subcutaneous Sparganosis of the Breast. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018; 11(12):26-27.
16. Kim HS, Shin MS, Kim CJ, You SH, Eom YH, Yoo TK, *et al*. Sparganosis of the Unilateral Breast: A Case Report. *Korean J Parasitol*. 2017; 55(4):421-424. DOI: 10.3347/kjp.2017.55.4.421.
17. Nathavitharana RR, Fleischmann-Rose K, Yassa DS, Wertheimer MD, Alonso CD. An Unusual Cause of a Breast Mass in a Patient from China. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93(2):347-9. DOI: 10.4269/ajtmh.15-0235.
18. Min KW, Kim DY, Kim HJ, Kang HJ, Song JS, Gong G. Sparganosis infection presenting as a palpable mass in male breast. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(8):e663-4. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.12.016.
19. Park JH, Chai JW, Cho N, Paek NS, Guk SM, Shin EH, Chai J, *et al*. A surgically confirmed case of breast sparganosis showing characteristic mammography and ultrasonography findings. *Korean J Parasitol*. 2006; 44(2):151-6. DOI: 10.3347/kjp.2006.44.2.151.
20. Sim S, You JK, Lee IY, Im KI, Yong TS. A case of breast sparganosis. *Korean J Parasitol*. 2002;40(4):187-9. DOI: 10.3347/kjp.2002.40.4.187.

Quiste mesotelial gigante

Giant mesothelial cyst

Guillermo Ramos Torres^{1,a}, Jenyfer María Fuentes-Mendoza^{2,b}, Luis Alberto Concepción Urteaga^{3,c},
Jorge Arturo Rodríguez Reyna^{4,d}, Marcio José Concepción-Zavaleta^{2,e}

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

² Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú

⁴ Tomonorte. Trujillo, Perú.

^a Bachiller en medicina

^b Estudiante de medicina

^c Doctor en medicina

^d Bachiller en medicina

^e Bachiller en medicina

An Fac med. 2025;86(1):81-85./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29533>

Correspondencia:

Marcio José Concepción Zavaleta
mconcepcion@cientifica.edu.pe

Recibido: 29 de noviembre 2024

Aprobado: 24 de enero 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de autoría:

GRT conceptualización, recursos, investigación, revisión y edición de la redacción. JFM y LCU investigación, redacción del borrador original. JRR investigación, redacción del borrador original. MCZ investigación, revisión y edición de la redacción, administración del proyecto.

Citar como: Ramos G, Fuentes-Mendoza J, Concepción L, Rodríguez J, Concepción-Zavaleta M. Quiste mesotelial gigante. *An Fac med.* 2025;86(1):81-85. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29533>

Resumen

En el diagnóstico diferencial de las masas peritoneales, además de la enfermedad metastásica, deben considerarse los tumores primarios, como los quistes mesoteliales simples. Presentamos el caso de un varón de 44 años con distensión abdominal progresiva, inicialmente sugestiva de cirrosis con ascitis. Al examen físico, no se evidenció estigmas de hepatopatía crónica. La tomografía abdominal reveló una lesión quística. Se realizó laparotomía y quistectomía, identificándose un quiste intraabdominal de 40 × 30 × 30 cm. El análisis histopatológico confirmó un quiste mesotelial benigno. Los quistes mesoteliales simples suelen ser asintomáticos hasta alcanzar gran tamaño, causando síntomas inespecíficos. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son herramientas clave para su diagnóstico. En casos sintomáticos o con complicaciones asociadas, la escisión quirúrgica completa es el tratamiento de elección, ya que reduce la recurrencia y permite una confirmación diagnóstica.

Palabras clave: Quiste Mesentérico; Neoplasias Peritoneales; Diagnóstico por Imagen; Ascitis; Informes de Casos (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

In the differential diagnosis of peritoneal masses, in addition to metastatic disease, primary tumors such as simple mesothelial cysts should be considered. We present the case of a 44-year-old man with progressive abdominal distension, initially suggestive of cirrhosis with ascites. However, the physical exam revealed no stigmata of chronic liver disease. Abdominal computed tomography revealed a cystic lesion. Laparotomy and cystectomy were performed, identifying an intra-abdominal cyst measuring 40 × 30 × 30 cm. Histopathological analysis confirmed a benign mesothelial cyst. Simple mesothelial cysts are usually asymptomatic until they reach a large size, causing nonspecific symptoms. Computed tomography and magnetic resonance imaging are key tools for their diagnosis. In symptomatic cases or those with associated complications, complete surgical excision is the treatment of choice, as it reduces recurrence and allows for diagnostic confirmation.

Keywords: Mesenteric Cyst; Peritoneal Neoplasms; Diagnostic Imaging; Ascites; Case Reports (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las masas peritoneales tienen como diagnóstico más común a la enfermedad metastásica. Sin embargo, en ausencia de neoplasia visceral, es fundamental considerar los tumores primarios del peritoneo, a pesar de su baja frecuencia. Estos incluyen tumores mesoteliales, epiteliales, musculares lisos y de origen incierto⁽¹⁾. También es crucial distinguir entre lesiones quísticas y sólidas⁽²⁾.

Los quistes mesentéricos son lesiones intraabdominales raras, con una incidencia de 1 por cada 100 000 a 250 000 adultos hospitalizados^(3,4). Según la clasificación de De Perrot, se dividen en linfáticos, mesoteliales, entéricos, urogenitales, teratomas quísticos maduros y pseudoquistes no pancreáticos⁽³⁾.

Los quistes mesoteliales simples resultan de un fallo congénito en la fusión mesentérica durante el desarrollo embrionario⁽³⁾. Se localizan en el mesenterio del intestino delgado (60%, principalmente íleon) y el mesocolon (40%, colon ascendente), con tamaños que pueden alcanzar hasta 30 cm^(4,5).

Debido a su rareza y la inespecificidad de los síntomas, estos quistes pueden ser confundidos con otras condiciones, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. En este contexto, presentamos el caso de un paciente con cirrosis hepática en el que un quiste mesotelial gigante simuló ascitis, lo que retrasó su diagnóstico y tratamiento. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente, quien fue informado del propósito de la investigación, los procedimientos, y su derecho a la privacidad y confidencialidad. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo bajo el número de oficio 1138-2024-UNT-FM-C.E.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 44 años, natural de Lima, cursó con dolor y distensión abdominal progresiva de dos meses de evolución, a lo cual se le agregó fiebre y empeoramiento del dolor abdominal dos días antes del ingreso.

En el examen físico inicial, se observó leve ictericia, distensión abdominal con circulación colateral visible y matidez desplazable (Figura 1). El abdomen fue blando y depresible, sin signos de dolor.



Figura 1. Fotografía en sala de operaciones en donde se muestra el abdomen distendido con circulación colateral.

Para evaluar la función hepática y descartar infección sistémica, se realizaron análisis de laboratorio (Tabla 1), que evidenciaron leucocitosis moderada, trombocitosis e hiperbilirrubinemia directa. Estos resultados indicaron inflamación

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio al ingreso a hospitalización.

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Leucocitos (células/ μ L)	13 900	4000 – 11 000
Hemoglobina (g/dL)	10,5	13,5 – 17,5
Hematocrito (%)	41	41 – 53
VCM (fL)	93,7	80 – 100
HCM (pg)	32,1	27 – 33
CCMH (g/dL)	35	32 – 36
Neutrófilos (%)	60	50 – 70
Abastionados (%)	0	0 – 6
Eosinófilos (%)	0	1 – 6
Monocitos (%)	10	2 – 8
Linfocitos (%)	27	20 – 40
Plaquetas (unidades/ μ L)	705 000	150 000 – 450 000
TP (s)	10,06	11 – 13,5
INR	1	0,8 – 1,2
Glucosa (mg/dL)	107	70 – 100
Urea (mg/dL)	19,26	10 – 50
Creatinina (mg/dL)	1,2	0,6 – 1,3
Sodio (mEq/L)	137	135 – 145
Potasio (mEq/L)	4	3,5 – 5
TGP (U/L)	31	< 30
TGO (U/L)	25	< 30
BT (mg/dL)	1,78	0,1 – 1,2
BD (mg/dL)	1,22	0 – 0,3
BI (mg/dL)	0,26	0,1 – 1
GGTP (U/L)	18	9 – 48
Globulina (g/dL)	3,6	2,3 – 3,5
Albúmina (g/dL)	3,2	3,5 – 5

BD: Bilirrubina Directa; BI: Bilirrubina Indirecta; BT: Bilirrubina Total; CCMH: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; GGTP: Gamma-Glutamil Transpeptidasa; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; INR: Índice Internacional Normalizado; TGO: Transaminasa Glutámico-Oxalacética; TGP: Transaminasa Glutámico-Pirúvica; TP: Tiempo de Protrombina; VCM: Volumen Corpuscular Medio.

activa, acorde con la sintomatología y hallazgos clínicos.

Se realizó una ecografía abdominal, en la cual se encontró un quiste unilocular de paredes delgadas, con presencia de líquido ascítico con septos gruesos, sin evidenciarse signos ecográficos de cirrosis hepática.

Se realizó una punción diagnóstica, en la cual se observó un recuento celular elevado (16 320 células/ μ L) con predominio de neutrófilos (90%), así como la presencia de bacterias gram negativas en alta concentración. El cultivo identificó *Klebsiella pneumoniae* resistente a betalactámicos de espectro extendido. Ante este hallazgo, se inició el tratamiento antibiótico.

Se solicitaron estudios de imágenes, incluyendo radiografía de tórax y tomografía computarizada (TC) de abdomen y tórax. En la radiografía de tórax/abdomen se observó una masa abdominal (Figura 2). En la tomografía toracoabdominal con contraste se evidenció una lesión quística, caracterizada por una pared delgada, sin calcificaciones ni septos internos, hallazgo compatible con un quiste mesote-

lial simple, además de descartarse compromiso secundario en tórax (Figura 3).

Se realizó una laparotomía exploratoria y quistectomía, identificándose un quiste intraabdominal de 40 x 30 x 30 cm, dependiente del borde inferior del hígado, con contenido hemorrágico y purulento, aproximadamente de 12 litros (Figura 4). El análisis histopatológico confirmó un quiste mesotelial benigno, con revestimiento de células mesoteliales planas y cúbicas, pared fibrosa, necrosis, calcificación distrófica y ausencia de estructuras linfáticas. El paciente no ha presentado nuevas complicaciones y continúa en seguimiento por el servicio de gastroenterología.

DISCUSIÓN

La mayoría de los quistes mesoteliales simples ocurren en mujeres, generalmente en la quinta década de la vida^(3,4). Aquellos que se originan en el peritoneo son poco frecuentes, con menos de 1000 casos reportados en la literatura⁽⁶⁾. Según su contenido, pueden ser serosos, quilosos, hemorrágicos o quilolinfáticos⁽⁷⁾. Además,

de acuerdo con sus características radiológicas, pueden clasificarse en quísticos simples, ligeramente complejos y quísticos con componente sólido⁽²⁾. En el caso presentado, la presencia de paredes delgadas y la ausencia de tabiques internos permitieron identificar la lesión como un quiste mesotelial, diferenciándola de los linfangiomas, que suelen presentar tabiques internos⁽²⁾.

Los quistes mesoteliales simples son generalmente asintomáticos y se localizan en el intestino delgado⁽⁸⁾. Al crecer, causan dolor abdominal, distensión, estreñimiento y vómitos^(3,4,9). Pueden palparse como una masa blanda, indolora y móvil⁽⁸⁾. A veces, provocan abdomen agudo por complicaciones: ruptura, obstrucción, inflamación, infección, torsión o hemorragia, más frecuentes en niños. Raramente, causan ascitis^(6,9). A diferencia de algunos casos que debutan con pérdida de peso y estreñimiento^(10,11), o en su defecto síntomas mínimos⁽¹²⁾, nuestro caso mostró distensión abdominal evidente.

Los exámenes auxiliares para el diagnóstico de estos suelen ser inespecíficos, ya que los síntomas derivan del efecto de masa. Ante la sospecha de ascitis, puede realizarse una punción del quiste para aspiración con aguja fina, análisis citológicos y estudios microbiológicos. Sin embargo, estos procedimientos conllevan el riesgo de sobreinfección, como se evidenció en el caso clínico descrito^(13,14).

Los exámenes de sangre útiles para el diagnóstico diferencial incluyen exámenes como hemograma para descartar anemia o eosinofilia, ELISA y Western Blot en caso de sospecha de quiste hidatídico, perfil hepático para evaluar función hepática en pacientes con sospecha de cirrosis hepática y marcadores tumorales cuando se sospecha de tumores malignos⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En la ecografía abdominal, el quiste mesotelial suele definirse como una masa quística homogénea o heterogénea, de paredes delgadas, sin flujo vascular interno en el estudio Doppler; a diferencia del quiste hidatídico el cual suele incluir la presencia de membranas internas o vesículas hijas⁽¹⁵⁾. Se ha informado sobre la compresión o desplazamiento



Figura 2. Radiografía toracoabdominal. Las proyecciones frontal (A) y lateral (B) muestran aumento de los diámetros abdominales, con masa homogénea difusa abdominal, con densidad de partes blandas, proyectada en los cuatro cuadrantes. La presencia de gas en la imagen quística fue aclarada como consecuencia de la paracentesis.

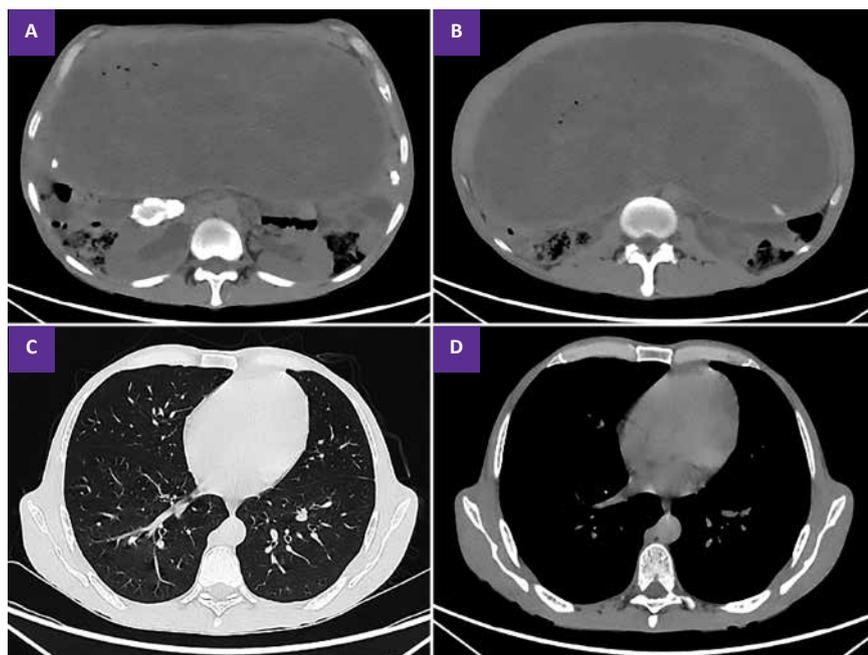


Figura 3. A y B. Tomografía computarizada de abdomen en cortes axiales, con ventana de partes blandas, en la que se muestra formación quística amplia en cavidad abdominal, de pared fina, con contenido de densidad fluida heterogéneo, con algunos focos hipodensos centrales, sin evidencia de septos internos ni calcificaciones, con marcado efecto de masa sobre las estructuras anatómicas adyacentes, hallazgos sugestivos de quiste mesotelial complicado. C y D. Tomografía computarizada de tórax en cortes axiales, con ventanas parenquimal y mediastínica, sin alteraciones morfológicas ni compromiso torácico secundario a la lesión quística abdominal, confirmando su localización y naturaleza confinada al abdomen.

del intestino delgado o grueso en casos aislados. Además, en algunos casos, pueden confundirse con líquido ascítico mediante este método ⁽¹⁴⁾.

La tomografía computarizada es el método de elección para caracterizar los

quistes mesoteliales. Estas muestran masas líquidas de paredes delgadas, redondas u ovaladas, a veces con tabiques internos. Estos quistes pueden presentarse como lesiones multiloculares, múltiples quistes o uniloculares. Por otro lado, los



Figura 4. Imágenes intraoperatorias del quiste mesotelial y su contenido. A. Se observa el quiste expuesto intraoperatoriamente. La estructura muestra una cápsula lisa y tensa, de coloración rosada con áreas translúcidas que sugieren la presencia de contenido seroso en su interior. La superficie externa del quiste presenta vascularización visible y delimitación nítida, característico de una lesión encapsulada. La apariencia macroscópica sugiere un quiste mesotelial, con bordes bien definidos y sin signos de infiltración a tejidos adyacentes. B. Se aprecia el contenido quístico depositado en una bandeja metálica estéril. El material extraído exhibe un aspecto amarillento y grumoso, con fragmentos de textura granular y gelatinosa. Esta disposición de contenido es típica de los quistes mesoteliales, que frecuentemente presentan un líquido seroso o mucoso en su interior. La consistencia y coloración observadas son compatibles con un quiste benigno mesotelial, caracterizado histológicamente por un epitelio mesotelial plano o cúbico y una pared fibrosa carente de estructuras linfáticas.

mesoteliomas peritoneales malignos pueden exhibir un patrón seco (masas peritoneales localizadas) o húmedo (engrosamiento peritoneal irregular, ascitis y compromiso del epiplón) ⁽¹³⁻¹⁷⁾. No obstante, algunos estudios sugieren que la RMN podría ser superior, al ofrecer una caracterización más precisa de los quistes mesentéricos mesoteliales ^(14,17).

El tratamiento de elección para los quistes mesoteliales es la escisión quirúrgica completa mediante enucleación, ya que permite un diagnóstico preciso, previene complicaciones y reduce el riesgo de malignidad. Está indicado en quistes grandes, sintomáticos o complicados. El abordaje de elección es la laparoscopia debido a su menor morbilidad y recuperación más rápida ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Este fue el tratamiento realizado en el caso reportado.

En casos de tumores voluminosos o diagnósticos inciertos, se recurre a la laparotomía exploratoria. Aunque la extirpación endoscópica ha sido mencionada, sus limitaciones técnicas restringen su uso ^(18,21,22).

En conclusión, el quiste mesotelial gigante es una entidad rara que puede simular ascitis, lo que representa un desafío diagnóstico. En estos casos, los estudios de imagen y la evaluación histopatológica son fundamentales para diferenciarlo de otras condiciones intraabdominales. La escisión quirúrgica completa sigue siendo el tratamiento de elección, asegurando un buen pronóstico y minimizando el riesgo de recurrencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2008;28(2):583-607; 621-2. DOI: 10.1148/rq.282075175.
2. Arraiza M, Metser U, Vajpeyi R, Khalili K, Hanbidge A, Kennedy E, et al. Primary cystic peritoneal masses and mimickers: spectrum of diseases with pathologic correlation. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):875-906. DOI: 10.1007/s00261-014-0250-6.
3. De Perrot M, Bründler M, Tötsch M, Mentha G, Morel P. Mesenteric cysts. Toward less confusion? *Dig Surg*. 2000;17(4):323-8. DOI: 10.1159/000018872.
4. Miljković D, Gmijović D, Radojković MD, Radojković MD, Radovanovic Z. Mesenteric cyst. *Arch Oncol*. 2007;15(3-4). DOI: 10.2298/AOO0704091M.

5. Tan JJ, Tan KK, Chew SP. Mesenteric cysts: an institution experience over 14 years and review of literature. *World J Surg.* 2009;33(9):1961-5. DOI: 10.1007/s00268-009-0133-0.
6. Ousadden A, Elbouhaddouti H, Ibmajdoub KH, Harmouch T, Mazak K, Aittaleb K. A giant peritoneal simple mesothelial cyst: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:361. DOI: 10.1186/1752-1947-5-361.
7. De la Plaza Llamas R, Ramia Ángel JM, García Amador C, López Marcano AJ. Chylous Mesenteric Cyst. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(5):921-922. DOI: 10.1007/s11605-017-3606-8.
8. Yavuz Y, Varman A, Şentürk ÜM, Kafadar MT. Mesenteric Cyst in 22 Cases. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(3):993-996. DOI: 10.1007/s12029-020-00522-9. Epub 2020 Sep 24.
9. Yacoub JH, Clark JA, Paal EE, Manning MA. Approach to Cystic Lesions in the Abdomen and Pelvis, with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2021;41(5):1368-1386. DOI: 10.1148/rg.2021200207.
10. Polo Oliveros L, Gabasa Gorgas L, Procas Ramón B, Bescós Santana EM, Nassar Melic N, Pellicer Soria AM. Mesotelioma peritoneal multiquístico benigno. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020;85(6):662-6. DOI: 10.4067/S0717-75262020000600662
11. Deshpande AA, Dalvi AN. Laparoscopic excision of a giant mesothelial omental cyst. *J Minim Access Surg.* 2012;8(2):57-8. DOI: 10.4103/0972-9941.95538.
12. Martínez-Montalvo CM, Muñoz-Delgado DY, Jiménez-Sánchez HC, Siado Sergio A, Esguerra Diana C, Ordóñez David A. Giant mesenteric cyst. Case report. *Rev. colomb. Gastroenterol.* 2021; 36(2): 257-262. DOI: 0.22516/25007440.527.
13. Ergenç M, Uprak TK. A giant retroperitoneal simple mesothelial cyst. *ANZ J Surg.* 2022;92(4):908-909. DOI: 10.1111/ans.17195.
14. Zeiler M, Santarelli S, Cangioti AM, Agostinelli RM, Monteburini T, Marinelli R, et al. Giant mesenteric cyst of mesothelial origin in a haemodialysis patient with previous peritoneal dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(3):1004-6. DOI: 10.1093/ndt/gfp680.
15. Souiki T, Hassani KI. Simple mesothelial cyst simulating a hydatid cyst. *Pan Afr Med J.* 2014; 17:314. DOI:10.11604/pamj.2014.17.314.4369
16. Canadas S, Fernandes R, Almeida H, Correia JS. A Mesothelial Inclusion Cyst Presenting in a 40-Year-Old Woman as Abdominal Pain and Bloating - A Rare Diagnosis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(2):001415. DOI: 10.12890/2020_001415.
17. Gutu E, Mishin I, Guzun V, Gutsu S, Mishina A. Mesenteric cysts. *Pol Przegl Chir.* 2024;96(5):47-51. DOI: 10.5604/01.3001.0054.7125.
18. Lee DL, Madhuvrata P, Reed MW, Balasubramanian SP. Chylous mesenteric cyst: A diagnostic dilemma. *Asian J Surg.* 2016; 39(3):182-6. DOI: 10.1016/j.asjsur.2013.04.009.
19. Mihetiu A, Bratu DG, Tanasescu C, Vintilă BI, Sandu A, Sandu M, et al. Laparoscopic Management of Multiple Liver, Omental, Mesenteric, Peritoneal, and Round Ligament Hydatid Cysts-A Rare Report of a Case and a Systematic Literature Review. *J Pers Med.* 2024;14(2):205. DOI: 10.3390/jpm14020205.
20. Isaia M, Erodou M, Nakos G, Nikolaou N. Complete Surgical Enucleation of a Giant Chylous Mesenteric Cyst. *Case Rep Surg.* 2020; 2020:4279345. DOI: 10.1155/2020/4279345.
21. Antunes M, Pizzol D, Schiavone M, Colangelo AC. Giant mesenteric cyst: Successful management in low-resource setting. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 70:185-187. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.04.070.
22. Paramythiotis D, Bangeas P, Karakatsanis A, Iliadis A, Karayannopoulou G, Michalopoulos A. Ideal treatment strategy for chylous mesenteric cyst: a case report. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1):317. DOI: 10.1186/s13256-018-1716-x.

Impacto potencial de la fortificación de alimentos a gran escala en la reducción de la anemia infantil en Perú: una estimación basada en una revisión de revisiones sistemáticas

Potential impact of large-scale food fortification on reducing childhood anemia in Peru: an estimate based on a review of systematic reviews

Anibal Velásquez^{1,a,b} 

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

An Fac med. 2025;86(1):86-104./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29375>

Correspondencia:

Anibal Velásquez

anibal.velasquez@gmail.com

Recibido: 6 de diciembre 2024

Aprobado: 14 de marzo 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Velásquez A. Impacto potencial de la fortificación de alimentos a gran escala en la reducción de la anemia infantil en Perú: una estimación basada en una revisión de revisiones sistemáticas. An Fac med. 2025;86(1):86-104. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.29375>

Resumen

La anemia infantil afecta al 43% de los niños menores de tres años en Perú, principalmente debido a una ingesta insuficiente de hierro. La Organización Mundial de la Salud recomienda la fortificación de alimentos de consumo habitual con micronutrientes como una estrategia efectiva para combatir esta deficiencia. Este artículo evalúa el impacto potencial de la fortificación de alimentos a gran escala en la reducción de la anemia infantil en Perú, seleccionando revisiones sistemáticas con alta calidad metodológica y certeza de la evidencia baja o superior. Para estimar su impacto en niños menores de tres años, se aplicó la fracción prevenible poblacional a partir de las medidas de efecto de los metaanálisis incluidos en las revisiones seleccionadas. Los resultados sugieren que la fortificación de alimentos podría reducir la anemia infantil entre 7 y 16 puntos porcentuales, siendo la fortificación del arroz una estrategia efectiva, con una reducción de 10 puntos porcentuales.

Palabras clave: Anemia; Infante; Alimentos Fortificados; Revisión Paraguas; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Childhood anemia affects 43% of children under three years old in Peru, primarily due to insufficient iron intake. The World Health Organization recommends fortifying commonly consumed foods with micronutrients as an effective strategy to combat this deficiency. This article assesses the potential impact of large-scale food fortification on reducing childhood anemia in Peru by selecting systematic reviews with high methodological quality and low or higher certainty of evidence. To estimate its impact on children under three years old, the population attributable fraction was applied using effect measures from meta-analyses included in the selected reviews. The results suggest that food fortification could reduce childhood anemia by 7 to 16 percentage points, with rice fortification proving to be an effective strategy, achieving a reduction of 10 percentage points.

Keywords: Anemia; Child, Preschool; Food, Fortified; Umbrella Review; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia en niños de 6 a 23 meses como una concentración de hemoglobina inferior a 10,5 g/dL⁽¹⁾. La anemia, caracterizada por bajos niveles de hemoglobina, reduce la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, afectando la salud en todas las etapas de la vida. En mujeres en edad reproductiva, aumenta el riesgo de partos prematuros y mortalidad materna y neonatal^(2,3,4). En niños, impacta el crecimiento, desarrollo motor, cognitivo^(5,6,7) y el aprendizaje^(8,9,10), además de debilitar el sistema inmunológico, incrementando la vulnerabilidad a infecciones⁽¹⁰⁾. La OMS clasifica la anemia como un grave problema de salud pública cuando su prevalencia supera el 40%⁽¹¹⁾.

El bajo consumo y la malabsorción de alimentos ricos en hierro son las causas más comunes de anemia en menores de cinco años^(4,11,12), lo que afecta especialmente a niños en países de ingresos bajos y medios, donde las dietas suelen ser de bajo valor nutricional.

En 2023, la prevalencia de anemia en niños de 6 a 36 meses en Perú fue del 43,1%⁽¹³⁾, afectando principalmente a menores de 3 años debido a dietas insuficientes en hierro⁽¹⁴⁾. El Instituto Nacional de Salud del Perú ha reportado que solo dos de cada cinco niños de 6 a 11 meses cumplen con sus requerimientos de hierro, y que los niños en zonas rurales presentan una menor ingesta de hierro de origen animal (2,7 mg/día) en comparación con aquellos en áreas urbanas (3,3 mg/día)⁽¹⁵⁾.

En este contexto, aunque los niños puedan curarse de la anemia mediante tratamiento en los servicios de salud, volverán a desarrollarla si no reciben suplementos de hierro o si su dieta no cubre sus requerimientos diarios de este mineral. Por ello, la fortificación de alimentos se presenta como una estrategia que puede combatir la anemia en el Perú.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la fortificación de alimentos como arroz, harinas y sal para prevenir la anemia, los trastornos por deficiencia de yodo y otras enfermedades por falta de micronutrientes⁽¹⁶⁾. La fortificación de alimentos consiste en agregar vitaminas y minera-

les a alimentos de consumo habitual para mejorar la calidad nutricional y combatir deficiencias de micronutrientes⁽¹⁷⁾, especialmente en poblaciones con carencias nutricionales⁽¹⁸⁾. Esta estrategia, utilizada de manera segura en países de altos ingresos durante más de un siglo, ha mostrado ser rentable y efectiva⁽¹⁸⁾. La fortificación mejora la calidad nutricional de los alimentos y ha contribuido a la erradicación de enfermedades como la pelagra y el beriberi. Un ejemplo exitoso es la yodación de la sal que ha prevenido el bocio en Perú y el mundo^(19,20). Actualmente, más de 70 países han establecido la fortificación obligatoria de al menos un grano de cereal, como arroz, maíz o trigo⁽²¹⁾.

Con el objetivo de evaluar el impacto potencial de la fortificación de alimentos en la prevención de la anemia en el Perú, se presenta la evidencia disponible en revisiones sistemáticas sobre la eficacia y efectividad de esta estrategia en la reducción del riesgo de anemia. Este análisis permitirá seleccionar las revisiones sistemáticas con mayor calidad metodológica para estimar el impacto potencial de la fortificación a gran escala en la reducción de la prevalencia de anemia en niños menores de tres años en el país.

Para ello, se llevará a cabo una revisión de las revisiones sistemáticas publicadas y, a partir de las medidas de efecto de los metaanálisis incluidos en cada revisión seleccionada, se calculará la fracción prevenible poblacional. Este enfoque permitirá estimar el posible impacto de la fortificación de alimentos en la reducción de la anemia infantil en el Perú.

DESARROLLO DEL TEMA

MÉTODOS

1. Selección de revisiones sistemáticas sobre el impacto de la fortificación de alimentos con hierro en la reducción de la anemia

Crterios para la inclusión de revisiones

Para esta revisión de revisiones, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas, tanto en Cochrane como no Cochrane, que evaluaron intervenciones con

alimentos fortificados para la prevención o el control de la anemia. Se incluyeron aquellas que analizaron ensayos controlados y/o estudios de efectividad sobre la fortificación de alimentos a gran escala.

Se seleccionaron revisiones sistemáticas con metaanálisis publicados que examinaron el impacto de la fortificación de alimentos en el riesgo de anemia, siempre que incluyeran una evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos analizados y, cuando estuviera disponible, una calificación de certeza de la evidencia según el sistema GRADE. Además, solo se consideraron aquellas revisiones que cumplirían con al menos 5 de los 11 criterios de AMSTAR (*A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews*; Shea, 2007)⁽²²⁾, herramienta utilizada para evaluar el grado en que los métodos de una revisión minimizan el sesgo.

Para su inclusión, las revisiones debían proporcionar las características de los estudios analizados, evaluar y documentar su calidad científica, utilizar adecuadamente esta información en la formulación de conclusiones, emplear métodos apropiados para combinar los hallazgos y analizar la probabilidad de sesgo de publicación.

Tipos de participantes

El análisis incluyó poblaciones anémicas y no anémicas aparentemente saludables, organizadas en tres grupos: lactantes (6 a 23 meses), niños en edad preescolar y escolar (2 a 10 años) y población mixta (todas las edades). La asignación a cada grupo se realizó según la edad en la que comenzaron las intervenciones; en caso de que la revisión no presentara un grupo etario predominante, se clasificó dentro de la categoría de población mixta. Se excluyeron revisiones que incluyeran lactantes menores de seis meses, dado que la recomendación estándar es la lactancia materna exclusiva hasta esa edad.

Tipos de intervenciones

Revisiones de investigaciones sobre efectos de la provisión de alimentos fortificados con hierro o con hierro más vitaminas y minerales (por ejemplo, hierro, ácido fólico, vitamina B12, zinc, vitamina A) en la prevención de la anemia.

Se excluyeron para esta revisión revisiones sobre el uso de polvos de múltiples micronutrientes (MMNP) o fortificación en el punto de uso o fortificación casera mediante sobres de micronutrientes añadidos a los alimentos al momento del consumo.

Así también, se excluyeron revisiones sobre la provisión de alimentos suplementarios con macronutrientes (por ejemplo, suplementación proteica o suplementos nutricionales a base de lípidos), revisiones sobre el uso de alimentos biofortificados con micronutrientes y revisiones sobre la calidad dietética.

Tipos de comparaciones

Se consideraron todas las comparaciones posibles con grupos controles, incluyendo: intervención vs. placebo, intervención vs. otra intervención (por ejemplo, comparación con otros minerales o vitaminas), intervención vs. ausencia de intervención.

Tipos de resultados

Anemia, definida según los puntos de corte de la OMS por grupo de edad ⁽²³⁾.

Métodos de búsqueda para la identificación de revisiones

Se realizó dos búsquedas sistemáticas en PubMed, utilizando los términos: (“iron food fortified”) AND (“systematic review”) y (“food fortified”) AND (“systematic review”). La búsqueda se realizó el 3 de marzo de 2025, sin restricciones de idioma ni fecha de publicación.

Selección de revisiones

Para identificar todas las revisiones sistemáticas publicadas que evaluaron el impacto de los alimentos fortificados con hierro en la prevención y el control de la anemia, se examinaron los títulos y resúmenes, y se revisaron los textos completos de las revisiones identificadas para determinar su elegibilidad.

Se analizaron los objetivos y métodos de cada revisión, incluyendo los resultados y las características de los participantes, y solo se incluyeron aquellas que

cumplían con los criterios de inclusión previamente establecidos. Además, se consideraron únicamente las revisiones sistemáticas con metaanálisis publicados que cumplieran al menos 5 de los 11 criterios de AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*; Shea, 2007) ⁽²²⁾, garantizando así una adecuada calidad metodológica.

Extracción y gestión de datos

Se recopiló información de las revisiones incluidas sobre el número de participantes y estudios analizados, los objetivos de la revisión, el tipo de participantes, países donde se realizaron los estudios, las intervenciones y comparaciones, así como los resultados relevantes, expresados en términos de riesgo relativo resumido o diferencia de riesgo de anemia. Cuando las revisiones sistemáticas proporcionaban calificaciones GRADE, estas fueron extraídas para los resultados con el propósito de evaluar la certeza de la evidencia.

Los detalles y hallazgos de las revisiones se presentaron en tablas organizadas según grupo de edad y tipo de intervención.

2. Estimación del potencial impacto de la fortificación de alimentos en gran escala en Perú

La estimación del impacto potencial de la fortificación de alimentos en la anemia infantil en el Perú se basó en las revisiones sistemáticas incluidas en este estudio, seleccionando aquellas que evaluaron los alimentos fortificados de mayor consumo en el país ⁽²⁴⁾.

Para estimar el impacto de la fortificación en la reducción de la anemia infantil, se priorizaron las revisiones que incluían una evaluación de la certeza de la evidencia sobre la eficacia o efectividad de la fortificación en la reducción del riesgo de anemia, con un nivel de evidencia bajo o superior. Asimismo, se seleccionaron aquellas que obtuvieron una calificación metodológica superior a 10 puntos en la escala AMSTAR.

Para estimar el impacto potencial de una fortificación a gran escala con hierro en el Perú, se calculó la fracción prevenible

poblacional (FPP), una medida que permite determinar la proporción de casos que podrían haberse evitado si toda la población hubiese estado expuesta a la intervención. La FPP, que refleja el impacto del nivel actual de exposición en la población, se calcula mediante la siguiente fórmula ⁽²⁵⁾:

$$FPP = \frac{Pe(1-RR)}{1-(1-Pe)(1-RR)}$$

Pe = proporción de la población expuesta al factor protector
RR = razón de riesgo del factor protector

El cálculo del impacto potencial de la fortificación de alimentos en la población de niños menores de 3 años en Perú se realizó considerando una prevalencia de anemia del 43%, según datos de la ENDES 2023 ⁽¹³⁾. Se estimó que el 75% de los niños en este grupo etario podrían estar expuestos a los alimentos fortificados, dado que la implementación de esta política se basa en normativas que establecen la fortificación obligatoria con hierro en los alimentos de mayor consumo dentro de la población objetivo en cada país donde se aplica. Una revisión sistemática informo que, en países con fortificación obligatoria, el 95,6% de los hogares consumía arroz fortificado y el 78,4% consumía sal fortificada ⁽²⁶⁾. Sin embargo, se identificaron importantes brechas de información sobre la cobertura de la fortificación en la mayoría de los alimentos, con excepción de la sal.

RESULTADOS

1. Revisión de la evidencia sobre los efectos de la fortificación de alimentos en la anemia

Descripción de las revisiones incluidas

En total, se identificaron 80 registros a partir de la búsqueda en PubMed, después de eliminar registros duplicados se examinaron todos los títulos y resúmenes de 51 registros. En una primera etapa se revisó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión que podían ser evaluados con los resúmenes, se excluyeron 6 revisiones sobre uso de multimicronutrientes o fortificación en el punto de uso o fortificación casera (Suchdev 2015 ⁽²⁷⁾, 2020 ⁽²⁸⁾; De-Regil 2011 ⁽²⁹⁾, 2017 ⁽³⁰⁾; Helmyati 2025 ⁽³¹⁾; Nikooyeh 2021 ⁽³²⁾), 3 re-

visiones que tenían el indicador de resultado crecimiento (Sachdev 2005⁽³³⁾, 2006⁽³⁴⁾; Vucic 2013⁽³⁵⁾), 1 revisión en áreas vulnerables a parásitos (Cozer 2024⁽³⁶⁾) y otros 10 registros que no cumplían con los criterios de selección (Crider 2022⁽³⁷⁾; Eussen 2015⁽³⁸⁾; Macena 2022⁽³⁹⁾; Mutwiri 2023⁽⁴⁰⁾; Obbagy 2019⁽⁴¹⁾; Shah 2016⁽⁴²⁾; Hare 2019⁽⁴³⁾; Imdad 2022⁽⁴⁴⁾; Malik 2022⁽⁴⁵⁾; Skolmowska 2022⁽⁴⁶⁾).

Se seleccionaron 31 revisiones para examinar el texto completo. De estas, se excluyeron cuatro por no cumplir con los criterios AMSTAR y no incluir metaanálisis de riesgo de anemia (Assunção 2007⁽⁴⁷⁾; Best 2011⁽⁴⁸⁾; Dewey 2008⁽⁴⁹⁾; Pachón 2015⁽⁵⁰⁾), tres porque su indicador de resultado era la concentración de hemoglobina en lugar de la anemia (Athe 2014⁽⁵¹⁾; Casgrain 2012⁽⁵²⁾; Diniz 2023⁽⁵³⁾) y uno por no tener disponible la versión en texto completo (Guo 2014⁽⁵⁴⁾). Además, se excluyó una revisión que evaluaba los factores que influyen en la eficacia de la fortificación de alimentos en la anemia (Waller 2020⁽⁵⁵⁾) y otra que había sido actualizada en 2021 (Field 2020⁽⁵⁶⁾).

En este grupo se identificó la revisión sistemática de Da Silva Lopes (2021)⁽⁵⁷⁾ que resume la evidencia de revisiones sistemáticas sobre los beneficios o perjuicios de las intervenciones nutricionales específicas para la prevención y el control de la anemia en poblaciones anémicas o no anémicas, aparentemente sanas, a lo largo del ciclo de vida. Da Silva Lopes consideró todas las revisiones sistemáticas publicadas de ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre intervenciones nutricionales para la prevención y el control de la anemia.

Para este estudio se examinaron las revisiones sistemáticas seleccionadas por Da Silva Lopez que evaluaban los efectos de la fortificación de alimentos en la prevención o tratamiento de la anemia para estudios realizados con niños de 6 a 23 meses (6 revisiones sistemáticas), niños de 2 a 18 años (8 revisiones) y estudios realizados en todas las edades (22 revisiones).

Las revisiones sistemáticas excluidas en el estudio de Da Silva Lopes por no cumplir con los criterios de inclusión fueron: cuatro revisiones sobre polvos de multimicronutrientes utilizados en

el punto de uso o fortificación casera (Dewey 2009⁽⁵⁸⁾; Suchdev 2020⁽²⁸⁾; Salam 2013⁽⁵⁹⁾; De-Regil 2017⁽³⁰⁾), una que no abordaba la fortificación de alimentos (Pratt 2015)⁽⁶⁰⁾, otra centrada en la fortificación con zinc (Das 2013)⁽⁶¹⁾, una sobre biofortificación (Finkelstein 2019)⁽⁶²⁾ y otra sobre la fortificación de harina de maíz con ácido fólico (Tablante 2019)⁽⁶³⁾.

Los estudios reportados por Da Silva Lopes⁽⁵⁷⁾ que cumplieron con los criterios de inclusión en este estudio abarcaron un total de 10 revisiones sistemáticas. De estas, ocho ya habían sido identificadas en la búsqueda en PubMed realizada para este estudio (Das, 2019⁽⁶⁴⁾; Field, 2021⁽⁶⁵⁾; García-Casal, 2018⁽⁶⁶⁾; Gera, 2012⁽⁶⁷⁾; Huo, 2015⁽⁶⁸⁾; Peña-Rosas, 2019⁽⁶⁹⁾; Ramírez-Luzuriaga, 2018⁽⁷⁰⁾; Sadighi, 2019⁽⁷¹⁾), mientras que dos revisiones adicionales fueron incorporadas en el análisis (Hess, 2016⁽⁷²⁾; Yadav, 2019⁽⁷³⁾).

Finalmente, se incluyeron en esta revisión un total de 21 revisiones sistemáticas que sintetizan la evidencia sobre los efectos de la fortificación de alimentos en la prevención de la anemia. Estas revisiones se agruparon en tres categorías principales: (1) revisiones de estudios sobre intervenciones a gran escala y dirigidas a la población general, (2) revisiones de estudios realizados en niños menores de 5 años y en edades de 2 a 8 años, y (3) revisiones que evaluaron los efectos de la fortificación con hierro en distintos alimentos, como arroz, harinas de maíz y trigo, sal doblemente fortificada, así como salsas y condimentos.

Efectividad a gran escala de alimentos con hierro en la prevención de la anemia

Las revisiones sistemáticas de Keats (2019)⁽¹⁸⁾ y Das (2019)⁽⁶⁴⁾ evaluaron el impacto de la fortificación de alimentos con micronutrientes en la reducción de la anemia en diferentes poblaciones (Tabla 1). La revisión de Keats (2019)⁽¹⁸⁾ se enfocó en intervenciones a gran escala en países de bajos y medianos ingresos de Asia y América del Sur, incluyendo mujeres embarazadas y niños con anemia. Se analizaron 11 estudios con un total de 34 905 participantes, comparando la fortificación con múltiples micronutrientes, como hierro, vitamina A, yodo y ácido fólico, en diver-

sos vehículos alimentarios, como harinas, arroz, salsa de soya y leche. Los resultados indicaron una reducción del 34% en la prevalencia de anemia (RR: 0,66; IC 95%: 0,59-0,74), con un grado de certeza moderado. En niños de 6 a 18 años, la reducción del riesgo fue del 32% (RR: 0,68; IC 95%: 0,52-0,90) y en menores de 7 años, del 39% (RR: 0,61; IC 95%: 0,38-0,96), aunque con una certeza baja.

Por otro lado, la revisión de Das (2019)⁽⁶⁴⁾ evaluó el impacto de la fortificación con múltiples micronutrientes en la población general, abarcando países de ingresos altos, medios y bajos. Se analizaron 11 ensayos con 3746 participantes, donde se comparó la fortificación con al menos tres micronutrientes en distintos vehículos alimentarios, como arroz, harina, productos lácteos, bebidas no lácteas, galletas y sal, con intervenciones de una duración de 8 semanas a un año. Los resultados mostraron una reducción significativa en la prevalencia de anemia (RR: 0,68; IC 95%: 0,56-0,84; P < 0,001), aunque la certeza de la evidencia fue baja. En general, ambas revisiones destacan la efectividad de la fortificación de alimentos en la reducción de la anemia, aunque con variabilidad en la certeza de la evidencia según la población y el tipo de intervención evaluada.

Las revisiones sistemáticas de Keats (2019)⁽¹⁸⁾ y Das (2019)⁽⁶⁴⁾ proporcionan evidencia robusta sobre la efectividad de la fortificación de alimentos con hierro y otros micronutrientes en la reducción de la anemia.

Eficacia y efectividad de la fortificación con hierro en productos lácteos, cereales y otros alimentos para la prevención de la anemia en niños menores de 5 años

Las revisiones sistemáticas incluidas en la tabla 2 evaluaron el impacto de la fortificación de alimentos con hierro en la reducción del riesgo de anemia en niños menores de 5 años, con un enfoque particular en lactantes de 6 a 23 meses.

La revisión de Eichler (2012)⁽⁷⁴⁾ analizó 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 3100 niños de Asia, África, América Latina y Europa, comparando el consumo de leche o cereales fortificados con micronutrientes frente a alimentos no fortificados. Los resultados mostraron una reducción del 50% en el riesgo de anemia

Tabla 1. Revisiones sistemáticas seleccionadas que miden el efecto de la fortificación de alimentos con hierro a gran escala y en población en el riesgo de anemia.

Revisión	Pregunta u objetivo de la revisión	Diseños de estudios	Participantes	Ubicación	Intervención y comparación	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	"Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR"
Keats 2019	Determinar el impacto en el mundo real de la fortificación de alimentos a gran escala con micronutrientes (vitamina A, yodo, hierro y ácido fólico) en la mejora del estado de micronutrientes y en resultados de salud	ECA, cECA, cohortes, series de tiempo y transversales a gran escala (más de 1000 participantes). 11 estudios (20,501 participantes grupo de intervención y 14,404 grupo control)	Mujeres y niños de diferentes grupos etarios, en mujeres embarazadas y y niños con anemia.	Países de bajos y medianos ingresos de Asia y América del Sur	Los vehículos alimentarios: harina de maíz, harina de trigo, arroz, salsa de soya, salsa de pescado y leche. Compuestos fortificantes: etilendiaminotetraacetato férrico de sodio (NaFeEDTA), sulfato ferroso, fumarato ferroso, bisglicinato ferroso, hierro electrolítico y ortofosfato férrico. Duración de la intervención: entre 18 meses y 16 años (media de 5.3 años).	La fortificación a gran escala demostró un impacto positivo en la reducción del 34% en la anemia (RR: 0.66; IC del 95%: 0.59, 0.74) en los 11 estudios.	Moderado	10
						Reducción de riesgo de anemia en niños de 6 a 18 años (RR: 0.68; IC 95%: 0.52, 0.90) en 4 estudios (ECA/cECA/transversal) (4092 participantes).	Bajo	
						Cambio significativo en la prevalencia de anemia entre los niños (<7 años) (RR: 0.61; IC 95%: 0.38, 0.96) en 7 estudios (ECA/cohortes/transversal) (4641 participantes).	Bajo	
Das 2019	Evaluar el impacto de la fortificación con múltiples micronutrientes en la población general	ECA, ECAC, cECA, Control antes y después, series de tiempo. 11 ensayos (3746 participantes) que evaluaron efectos en anemia	Hombres, mujeres y niños (excluyendo personas con enfermedades específicas)	Países de ingresos altos, medios y bajos.	Fortificación con ≥ 3 micronutrientes en cualquier vehículo alimentario. Comparación: un solo micronutriente o sin fortificación. Fortificación con MMN en arroz y harina (12 ensayos), productos lácteos (9 ensayos), bebidas no lácteas (13 ensayos), galletas (6 ensayos), sal (2 ensayos). Diario o semanal. Duración: 8 semanas a 1 año	Reducción significativa en anemia RR 0.68, IC 95% 0.56 a 0.84 (P < 0.001)	Bajo	11

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECAC: ensayo controlado por conglomerados; cECA: ensayo cuasi experimental; RR: riesgo relativo

(RR 0,50; IC 95%: 0,33-0,75), aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada.

Matsuyama (2017)⁽⁷⁵⁾ examinó 9 ensayos en diversas economías, comparando el consumo de leche fortificada con hierro, vitamina C, zinc y otros nutrientes con leche no fortificada o con baja fortificación. Se observó una reducción significativa en el riesgo de anemia (OR 0,32;

IC 95%: 0,15-0,66), lo que representa una disminución del 68% en comparación con el grupo control. Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada.

Xu (2019)⁽⁷⁶⁾ investigó el impacto del suplemento Ying Yang Bao (YYB), un alimento complementario a base de polvo de soya enriquecido con vitaminas y minerales, en 7599 niños de 6 a 18 meses

en China. Los resultados mostraron una disminución significativa en la tasa de anemia (RR 0,61; IC 95%: 0,56-0,68; p < 0,00001), sin que se evaluara la certeza de la evidencia.

Tam (2020)⁽⁷⁷⁾ evaluó estrategias de fortificación dirigidas a niños menores de 5 años en países de ingresos bajos y medios. Se encontró una reducción del

Tabla 2. Revisiones sistemáticas seleccionadas que evalúan el efecto de los alimentos fortificados con hierro en el riesgo de anemia de niños menores de 5 años.

Revisión	Pregunta u objetivo de la revisión	Diseños de estudios	Participantes	Ubicación	Intervención y comparación	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	"Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR"
Eichler 2012	Evaluar el impacto de la leche y cereales fortificados con micronutrientes en la salud infantil	ECA, ECAC 11 ECA (3100 niños) que evaluaron efectos en anemia	Lactantes y niños (6 meses a 5 años). Edad media de inclusión: 6-23 meses	Asia, África, América Latina, Europa	Intervención: leche o cereales fortificados con micronutrientes. Comparación: alimentos no fortificados, otras estrategias nutricionales aplicadas a ambos grupos. Alimentos con micronutrientes con 1.8 mg/día a 27.5 mg/día de hierro. Diario, Seguimiento medio: 8.25 meses (2.2 a 12 meses)	El consumo de leche o cereales fortificados redujo el riesgo de anemia en un 50% (RR 0.50, IC 95%: 0.33 a 0.75) (11 ECA)	No evaluado	5
Matsuyama 2017	Investigar el efecto de la leche fortificada en el crecimiento y el estado nutricional de los niños evaluando la talla y/o biomarcadores bioquímicos	ECA, ECAC 9 ensayos que midieron efectos en anemia	Niños (edad media al inicio: 6 a 22.4 meses)	Economías de ingresos bajos a altos (India, Indonesia, México, Vietnam, Malasia, Tailandia, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, Suecia, Nueva Zelanda).	Leche fortificada (hierro, vitamina C, zinc, ácidos grasos, vitamina D, probióticos o simbióticos). Tipo de hierro utilizado: sulfato ferroso (3 ensayos), gluconato ferroso (2), lactato ferroso (1), no especificado en los demás ensayos. Seguimiento 4 a 12 meses Comparación: leche de vaca o leche no fortificada o con baja fortificación	Reducción significativa en el grupo de leche fortificada: OR = 0.32 (IC 95%: 0.15 a 0.66). Reducción del 68% en el riesgo de anemia en comparación con el control	No evaluado	6
Xu 2019	Evaluar el efecto nutricional del polvo de soya fortificado- Ying Yang Bao (YYB) sobre la anemia y el estado de crecimiento de niños	ECA, cECA, ECAC 7 estudios (7599 en el grupo YYB y 3428 en el grupo control)	Niños de 6 a 18 meses de edad sanos	China	Ying Yang Bao (YYB), un suplemento alimenticio complementario a base de polvo de soya enriquecido con vitaminas y minerales en comparación con un grupo control	La tasa de anemia disminuyó significativamente (RR = 0.61, IC 95%: 0.56-0.68, P < 0.00001)	No evaluado	7
Tam 2020	Evaluar estrategias para prevenir la malnutrición por deficiencia de micronutrientes en niños menores de cinco años	ECA o cECA. Estudio controlado antes y después, o estudio de series temporales	Niños menores de 5 años	Países de ingresos bajos y medios	Fortificación Dirigida con formulas para lactantes menores de 6 meses e edad o de alimentos complementarios fortificados para niños mayores de 6 meses de edad comparado al grupo control	Reducción del riesgo de anemia (RR 0.53, IC 95%: 0.32-0.89; I ² = 83%, p = 0.02)	No reportado	10
					Eficacia de la Fortificación de Alimentos a Gran Escala con hierro en comparación Fortificación a gran escala de alimentos básicos o condimentos con placebo o ninguna intervención	La fortificación a gran escala con hierro redujo significativamente el riesgo de anemia (RR 0.66, IC 95%: 0.48-0.90; I ² = 58%, p = 0.009)	No reportado	
Csölle 2022	Evaluar los efectos de alimentos complementarios fortificados a los niños durante el período de alimentación complementaria	ECA 6 estudios (1209 participantes) que evaluaron efectos en anemia	Lactantes y niños de 6 a 23 meses sin problemas de salud identificados.	13 ensayos se realizaron en áreas endémicas de malaria	Arroz, harina de trigo, harina de maíz, cereal infantil fortificados	El riesgo de anemia se redujo (RR 0.57, IC 95%: 0.39 a 0.82).	Moderada	11

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECAC: ensayo controlado por conglomerados; cECA: ensayo cuasi experimental; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio

riesgo de anemia en lactantes y niños pequeños (RR 0,53; IC 95%: 0,32-0,89; $I^2 = 83\%$, $p = 0,02$), así como en la fortificación a gran escala de alimentos básicos o condimentos con hierro (RR 0,66; IC 95%: 0,48-0,90; $I^2 = 58\%$, $p = 0,009$). No se reportó la certeza de la evidencia.

Finalmente, la revisión de Csölle (2022)⁽⁷⁸⁾ analizó 6 estudios en 1209 niños de 6 a 23 meses sin problemas de salud identificados, en áreas endémicas de malaria. Se encontró que la fortificación de arroz, harina de trigo, harina de maíz y cereales infantiles redujo en 43% el riesgo de anemia (RR 0,57; IC 95%: 0,39-0,82), con una certeza de evidencia moderada según GRADE.

En conjunto, estas revisiones respaldan la efectividad de la fortificación con hierro en la reducción de la anemia infantil, aunque la certeza de la evidencia varía según el estudio y la intervención evaluada.

Los hallazgos de esta revisión refuerzan la eficacia de la fortificación con hierro en la reducción del riesgo de anemia en niños menores de 5 años, con especial énfasis en lactantes de 6 a 23 meses. Las revisiones sistemáticas de Eichler (2012)⁽⁷⁴⁾, Matsu-yama (2017)⁽⁷⁵⁾ y Tam (2020)⁽⁷⁷⁾ destacan

reducciones significativas en la prevalencia de anemia al comparar el consumo de productos lácteos, cereales y otros alimentos fortificados con hierro frente a productos no fortificados. La reducción del riesgo de anemia osciló entre 34% y 68%, dependiendo del tipo de intervención y del grupo etario evaluado.

Eficacia de la fortificación con hierro en productos lácteos, cereales y bebidas no lácteas para la prevención de anemia en escolares

Las revisiones sistemáticas incluidas en la tabla 3 evaluaron el impacto de la fortificación de productos lácteos, cereales y bebidas no lácteas con hierro en la reducción del riesgo de anemia en niños en edad preescolar y escolar en países de ingresos bajos y medianos.

La revisión de Aaron (2015)⁽⁷⁹⁾ analizó seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 2828 niños en edad escolar aparentemente sanos y mujeres en edad reproductiva en países como Bangladesh, Botsuana, India, Nigeria, Filipinas, Sudáfrica y Tanzania. Se evaluó el consumo de bebidas no lácteas fortificadas con múltiples micronutrientes (MMN) en comparación con bebidas no

fortificadas isocalóricas y controles sin intervención. Los resultados mostraron una reducción significativa del riesgo de anemia (RR 0,58; IC 95%: 0,29-0,88; $p = 0,005$) en los niños que recibieron las bebidas fortificadas durante un período de 8 semanas a 6 meses. La certeza de la evidencia se calificó como moderada.

Por otro lado, la revisión de Eichler (2019)⁽⁸⁰⁾ evaluó el impacto de productos lácteos y cereales fortificados en la salud de niños y adolescentes de 5 a 15 años en países de ingresos bajos y medianos. Se analizaron 12 ensayos con 1149 participantes, comparando el consumo de alimentos procesados de manera centralizada con cualquier estrategia de fortificación frente a alimentos no fortificados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de anemia (RR 0,87; IC 95%: 0,76-1,01), y la certeza de la evidencia fue clasificada como muy baja.

En la población escolar, los resultados fueron más variables. Mientras que Aaron (2015)⁽⁷⁹⁾ encontró que el consumo de bebidas no lácteas fortificadas con múltiples micronutrientes redujo la anemia en un 42% en niños en edad escolar, la revisión de Eichler (2019)⁽⁸⁰⁾ no halló

Tabla 3. Revisiones sistemáticas seleccionadas que evalúan el efecto de productos lácteos, cereales y bebidas no lácteas fortificados con hierro en el riesgo de anemia de niños de edad preescolar y escolar.

Revisión	Pregunta u objetivo de la revisión	Diseños de estudios	Participantes	Ubicación	Intervención y comparación	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	"Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR"
Aaron 2015	Evaluar los impactos nutricionales de las bebidas fortificadas con múltiples micronutrientes (MMN) en países de ingresos bajos y medianos	ECA 6 ensayos (2828 niños) que midieron efectos en anemia	Niños en edad escolar aparentemente sanos y mujeres en edad reproductiva	Entorno escolar en países de ingresos bajos y medianos: Bangladesh, Botsuana, India, Nigeria, Filipinas, Sudáfrica y Tanzania.	Bebidas no lácteas fortificadas con MMN. Comparación: bebidas no fortificadas isocalóricas, controles sin intervención, bebidas MMN no calóricas fortificadas o controles no fortificados no calóricos. Duración seguimiento: 8 semanas a 8.5 meses	En comparación con los controles isocalóricos, los niños que recibieron bebidas fortificadas con MMN durante 8 semanas a 6 meses mostraron mejoras significativas en: Reducción del riesgo de anemia: RR 0.58 (IC 95% [0.29, 0.88], $p = 0.005$)	Moderado	5
Eichler 2019	Evaluar el impacto de los productos lácteos y cereales fortificados con micronutrientes en la salud de niños y adolescentes (5 a 15 años)	ECA, ECAC. 12 ensayos (1149 niños) que evaluaron efectos en anemia	Niños (5 a 12 años) y adolescentes (12 a 15 años) de ambos sexos y de todos los grupos de riesgo.	Países de ingresos bajos y medianos.	Productos lácteos y cereales fortificados procesados de manera centralizada, utilizando cualquier estrategia de fortificación. Comparación: alimentos no fortificados	Riesgo de anemia: RR 0.87, IC 95% 0.76 a 1.01	Muy bajo	8

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECAC: ensayo controlado por conglomerados; RR: riesgo relativo

diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de anemia con el consumo de productos lácteos y cereales fortificados en niños y adolescentes de 5 a 15 años. La disparidad en los resultados podría explicarse por la variabilidad en el tipo de alimentos fortificados, la biodisponibilidad del hierro utilizado y la adherencia a las intervenciones en cada estudio.

Eficacia y efectividad de la fortificación con hierro de arroz, harina de maíz y harina de trigo en la prevención de la anemia

Las revisiones sistemáticas incluidas en la tabla 4 evaluaron el efecto de la fortificación de arroz, harina de maíz y harina de trigo con hierro en la reducción del riesgo de anemia en distintos grupos de edad y en diversas regiones del mundo.

La revisión de Gera (2012) ⁽⁶⁷⁾ examinó 33 ensayos con 13 331 participantes y evaluó el impacto de la fortificación de harina de maíz con hierro, sola o combinada con otros micronutrientes, en comparación con harina no fortificada o sin intervención. Los estudios se realizaron en Asia, África, Sudamérica, Europa, Australia y América del Norte. Sin embargo, los resultados no mostraron una reducción significativa en la prevalencia de anemia (RR 0,90; IC 95%: 0,58-1,40), con una certeza de evidencia muy baja.

Por su parte, García-Casal (2018) ⁽⁶⁶⁾ evaluó dos ensayos con 1027 participantes en Kenia, México, Brasil y Zambia, analizando la fortificación de harina de maíz con hierro y otros micronutrientes. Al igual que en la revisión anterior, los resultados no mostraron diferencias significativas en la reducción de la anemia (RR 0,90; IC 95%: 0,58-1,40), con una certeza de evidencia muy baja.

En la revisión de Peña-Rosas (2019) ⁽⁶⁹⁾, que incluyó 1634 niños en estudios realizados en India, Tailandia, Filipinas, Brasil, Bangladesh, México y otros países, se analizó la fortificación del arroz con hierro, ácido fólico, zinc y vitamina A. Se encontró una reducción significativa en la anemia en 28% (RR 0,72; IC 95%: 0,54-0,97), aunque la certeza de la evidencia fue baja.

La revisión de Sadighi (2019) ⁽⁷¹⁾ incluyó 27 ensayos con 6950 participantes de

diversas edades en países como China, India, Marruecos, Reino Unido, EE.UU. y Zambia, entre otros. Se analizaron distintas harinas fortificadas con hierro, mostrando una reducción significativa en la prevalencia de anemia (diferencia de prevalencia de -8,1%; IC 95%: -11,7 a -4,4%; $p < 0,001$), aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada.

Finalmente, la revisión de Field (2021) ⁽⁶⁵⁾ analizó 10 ensayos con 3319 participantes en Bangladés, Brasil, India, Kuwait, Filipinas y Sudáfrica, evaluando la fortificación de harina de trigo con hierro solo o combinado con otros micronutrientes. Se encontró una reducción del 27% en el riesgo de anemia (RR 0,73; IC 95%: 0,55-0,97) en cinco estudios con 2315 participantes, con una certeza de evidencia baja. Sin embargo, en dos estudios con 317 participantes, la evidencia sobre el impacto de la fortificación de la harina de trigo no fue concluyente (RR 0,77; IC 95%: 0,41-1,46), con una certeza de evidencia muy baja.

En general, los hallazgos sugieren que la fortificación con hierro del arroz y la harina de trigo puede contribuir a la reducción del riesgo de anemia en algunas poblaciones, aunque la fortificación de la harina de maíz no mostró un impacto significativo. La certeza de la evidencia varía entre baja y muy baja, lo que indica la necesidad de más estudios de alta calidad para confirmar estos efectos.

Eficacia y efectividad de la sal doblemente fortificada con hierro y yodo para la prevención de la anemia

Las revisiones sistemáticas incluidas en la tabla 5 evaluaron el impacto de la sal doblemente fortificada con hierro y yodo (SDF) en la reducción del riesgo de anemia en diversos grupos de edad y regiones del mundo.

La revisión de Ramírez-Luzuriaga (2018) ⁽⁷⁰⁾ analizó 10 ensayos con 42 103 participantes en India, Marruecos, Costa de Marfil y Ghana. Se evaluó la eficacia de la SDF en comparación con la sal yodada, con concentraciones de hierro entre 1 mg y 3 mg/g de sal, utilizando diferentes fuentes de hierro como sulfato ferroso, fumarato ferroso y pirofosfato férrico. La intervención, con una duración superior a seis meses, mostró una reducción

significativa en la prevalencia de anemia (RR 0,84; IC 95%: 0,78-0,92; $p < 0,001$), aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada.

Por su parte, Yadav (2019) ⁽⁷³⁾ incluyó siete ensayos con 1526 participantes en India, Marruecos, Ghana y Costa de Marfil, abarcando niños de 1 a 18 años, mujeres y población adulta. En comparación con la sal yodada, la SDF mostró una reducción significativa en el riesgo de anemia (diferencia de riesgos -0,16; IC 95%: -0,26 a -0,06; $p < 0,001$). Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada.

La revisión de Larson (2021) ⁽⁸¹⁾ resumió la evidencia sobre la eficacia y efectividad de la SDF con hierro y yodo, abarcando 22 estudios con 52 758 participantes en India, Marruecos, Ghana, Sri Lanka y Costa de Marfil. Se observó una reducción del riesgo de anemia (RR 0,80; IC 95%: 0,70 – 0,92) en comparación con la sal yodada, con efectos más notables en niños y adolescentes. Se destacó el impacto positivo del uso de pirofosfato férrico micronizado. No se reportó la certeza de la evidencia.

Finalmente, Baxter (2022) ⁽⁸²⁾ evaluó 18 estudios con más de 8800 participantes en India, Marruecos, Costa de Marfil, Ghana y Sri Lanka. Se comparó la SDF con la sal yodada en un periodo de 6 a 12 meses, utilizando compuestos de hierro como fumarato ferroso, sulfato ferroso y pirofosfato férrico. Se encontró una reducción del riesgo de anemia del 21% (RR 0,79; IC 95%: 0,66 – 0,94; $p = 0,007$) en ocho estudios con 2593 participantes. La certeza de la evidencia fue moderada.

En general, la evidencia sugiere que la sal doblemente fortificada con hierro y yodo es una estrategia efectiva para reducir la anemia en diferentes poblaciones, con efectos significativos en niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, la variabilidad en los estudios y la falta de evaluación de la certeza de la evidencia en algunos casos indican la necesidad de más investigaciones para fortalecer la evidencia disponible. La implementación de la SDF como estrategia de salud pública podría beneficiarse de estudios adicionales que exploren su impacto a largo plazo y su integración en programas de fortificación obligatoria.

Tabla 4. Revisiones sistemáticas seleccionadas que evalúan el efecto de arroz, harina de maíz y harina de trigo fortificados con hierro en el riesgo de anemia en población y en varios grupos de edades.

Revisión	Pregunta u objetivo de la revisión	Diseños de estudios	Participantes	Ubicación	Intervención y comparación	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR
Gera 2012	Evaluar el efecto de la fortificación de harina de maíz con hierro en la Hb, ferritina sérica, prevalencia de deficiencia de hierro y anemia	ECA, cECA, ECAC. 33 ensayos (13,331 participantes) que midieron efectos en anemia	Individuos, familias o comunidades aparentemente sanas, sin distinción de edad o sexo	Asia, África, Sudamérica, Europa, Australia y América del Norte.	Intervención: Harina de maíz fortificada con hierro solo o con otros micronutrientes. Comparación: harina sin fortificar o sin intervención. Dosis: 2.8 mg a 5.6 mg de hierro elemental por 100 g de harina de maíz (3 ensayos); 9.8 mg de hierro reducido por 100 g (1 ensayo); 42.4 mg de fumarato ferroso por 100 g (1 ensayo). Duración: 6 a 10 meses	RR 0.90, IC 95% 0.58 a 1.40, sin evidencia de diferencia	Muy bajo	7
García-Casal 2018	Evaluar los efectos de la fortificación de harina de maíz sobre la anemia y el estado de hierro	ECA, ECAC, estudios antes-después no controlados (datos extraídos solo de ECA) 2 ensayos (1027 participantes) que evaluaron efectos en anemia	Población general >2 años (incluyendo mujeres embarazadas)	Kenia, México, Brasil, Zambia.	Intervención: Harina de maíz fortificada con hierro solo o con otros micronutrientes. Comparación: harina sin fortificar o sin intervención. 3 ensayos: 2.8 mg a 5.6 mg de hierro elemental por 100 g de harina de maíz; 1 ensayo: 9.8 mg de hierro reducido por 100 g; 1 ensayo: 42.4 mg de fumarato ferroso por 100 g Duración: 6 a 10 meses	RR 0.90, IC 95% 0.58 a 1.40, sin evidencia de diferencia	Muy bajo	11
Peña-Rosas 2019	Determinar los beneficios y riesgos de la fortificación del arroz con vitaminas y minerales (hierro, vitamina A, zinc o ácido fólico) en el estado nutricional y los resultados de salud en la población general	ECA, ECAC, estudios observacionales (cohortes, Control Antes y después, series de tiempo) 7 estudios (1634 niños) que evaluaron efectos en anemia	Población general mayor de dos años (incluidas mujeres embarazadas)	India, Tailandia, Filipinas, Brasil, Bangladesh, Burundi, Camboya, Indonesia, México y Estados Unidos	Intervención: arroz fortificado con al menos un micronutriente o una combinación de varios (hierro, ácido fólico, zinc, vitamina A u otros). Comparación: arroz no fortificado o sin intervención. Dosis: hierro elemental de 0.2 mg a 112.8 mg/100 g de arroz; vitamina A: 0.15 mg a 2.1 mg; zinc: 2 mg a 18 mg; sulfato ferroso: 18 mg/g. Diario. Intervención 2 semanas a 4 años	RR 0.72, IC 95% 0.54 a 0.97, reducción significativa en anemia	Bajo	10
Sadighi 2019	Evaluar la efectividad de la harina fortificada con hierro en el estado de hierro.	ECA y estudios antes-después (datos extraídos solo de ECA). 27 ensayos (6950 participantes)	Infantes/niños pequeños (4 a 36 meses, 19 ensayos), niños (3 a 19 años, 42 ensayos), mujeres (15 a 49 años, 31 ensayos), personas de todas las edades (2 ensayos)	Cameroon, Chile, China, Costa Rica, Côte d'Ivoire, Dinamarca, India, Irán, Jordania, Kazajistán, Kenia, Kuwait, Mongolia, Marruecos, Noruega, Sudáfrica, Sri Lanka, Tayikistán, Tailandia, Reino Unido, EE. UU., Uzbekistán, Venezuela, Vietnam y Zambia.	Intervención: Alimentos fortificados: Harina de trigo (61 ensayos), harina de maíz (7 ensayos), harina de trigo y maíz (7 ensayos), harina de arroz (4 ensayos), harina de trigo y maíz (4 ensayos), harina de maíz y soya (2 ensayos), harina de maíz (1 ensayo), otras combinaciones en 4 ensayos; hierro solo añadido en 31 ensayos, hierro con otros micronutrientes en 63 ensayos. Promedio de intervención: 20.6 meses (DE: 25.5, rango: 2 a 144 meses)	Reducción significativa en la prevalencia de anemia Diferencia de prevalencia -0.08 (-8.1%), IC 95% -0.117 a -0.044 (P < 0.001)	No evaluado	5
Field 2021	Determinar los beneficios y riesgos de la fortificación de harina de trigo con hierro solo o combinado con otros micronutrientes en la anemia y el estado de hierro	ECA, ECAC, cECA. 10 ensayos (3319 participantes) 7 ensayos (2632 participantes) que evaluaron anemia	Población general >2 años. 9 ensayos con niños de 6 a 15 años	"Bangladés, Brasil, India, Kuwait, Filipinas, Sudáfrica y Sri Lanka." "	Fortificación de harina de trigo con hierro solo o combinado con otros micronutrientes. Compuestos: NaFeEDTA, sulfato ferroso, hierro elemental, fumarato ferroso. Diario. Duración de las intervenciones: entre 3 y 24 meses. Dosis de hierro: 40 mg y 80 mg/kg	Harina de trigo fortificada con hierro, con o sin otros micronutrientes, versus harina de trigo (sin hierro) con los mismos otros micronutrientes. Reducción de riesgo de anemia: 27%. RR 0.73 (IC 95%: 0.55 a 0.97) 5 estudios; 2,315 participantes	Bajo	11
						Harina de trigo fortificada con hierro y otros micronutrientes vs. Harina de trigo no fortificada (sin ningún micronutriente) Riesgo de anemia: No está claro si disminuye: RR 0.77 (IC 95%: 0.41 a 1.46); 2 estudios; 317 participantes	Muy bajo	

Tabla 5. Revisiones sistemáticas seleccionadas que miden el efecto de la sal doblemente fortificada con hierro y yodo en el riesgo de anemia en población y varios grupos de edades.

Revisión	Pregunta u objetivo de la revisión	Diseños de estudios	Participantes	Ubicación	Intervención y comparación	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR
Ramírez-Luzuriaga 2018	Evaluar el impacto de la sal doblemente fortificada (SDF) en biomarcadores del estado de hierro y en el riesgo de anemia y anemia por deficiencia de hierro.	ECA, cECA, ECAC. 10 ensayos (42,103 participantes) que evaluaron efectos en anemia	Cualquier participante (subanálisis en niños < 5 años, escolares, mujeres en edad fértil, hombres, embarazadas).	Países de ingresos bajos y medios: India, Marruecos, Costa de Marfil, Ghana	Intervención: SDF con hierro y yodo. Comparación: sal yodada. Concentraciones de 1 mg a 3 mg de hierro/g de sal. Fuentes de hierro: sulfato ferroso, fumarato ferroso, pirofosfato férrico. Duración: mayor a 6 meses	Reducción significativa de la anemia RR 0.84, IC 95% 0.78 a 0.92 (P < 0.001)	No evaluado	6
Yadav 2019	Evaluar la eficacia de la SDF en comparación con la sal yodada en la mejora del estado nutricional del hierro.	ECA 7 ensayos (1526 participantes) que evaluaron efectos en la anemia	Niños de 1 a 5 años (1 estudio), niños en edad escolar de 5 a 18 años (6 estudios), mujeres y población adulta (3 estudios)	India, Marruecos, Ghana, Costa de Marfil.	Intervención: SDF con hierro y yodo. Comparación: sal yodada. Sulfato ferroso: 1 mg/g de sal (3 ensayos), pirofosfato férrico: 2 mg/g a 3 mg/g de sal (3 ensayos), fumarato ferroso: 1 mg/g a 2 mg/g de sal (4 ensayos). Intervención de 6 a 18 meses	Reducción significativa en el riesgo de anemia Diferencia de riesgos -0.16, IC 95% -0.26 a -0.06 (P < 0.001)	No evaluado	7
Larson 2021	Resumir la evidencia sobre la eficacia y efectividad de la SDF con hierro y yodo en todo el espectro de resultados relacionados con el estado nutricional	ECA, cECA y evaluaciones de programas, ECAC, Estudios Antes y Después robustos 22 estudios (52,758 participantes)	Niños menores de 5 años (4 estudios). Niños en edad escolar y adolescentes (16 estudios). Mujeres adultas (3 estudios). Mujeres embarazadas (3 estudios). Mujeres y hombres adultos (3 estudios)	India, Marruecos, Ghana, Sri Lanka y Costa de Marfil	Grupo de intervención SDF, excluyéndose aquellos que utilizaran sal fortificada con múltiples micronutrientes.	Reducción del riesgo de anemia [razón de riesgo (IC 95%): 0.80 (0.70, 0.92)]. Reducción de riesgo 0.80 veces menor de anemia en comparación con los controles. 13 estudios de eficacia realizados en niños y adolescentes. Efectos significativos en el uso de SDF con pirofosfato férrico micronizado	No reportado	8
Baxter 2022	Evaluar el efecto de la SDF en comparación con la sal yodada en las mediciones del estado de hierro y yodo en todos los grupos de edad	ECA, ECAC y los estudios controlados antes y después (CAD). 18 estudios (7 ECA, 7 ECAC, 4 estudios CAD), con más de 8800 participantes	Etapa de vida (niños <5 años, 5 a 17 años), adultos (≥18 años, diferenciados, embarazo (cualquier edad)	India, Marruecos, Costa de Marfil, Ghana y Sri Lanka	SDF Compuesto de hierro: fumarato ferroso, sulfato ferroso, pirofosfato férrico. 6 a 12 meses de intervención	Reducción del riesgo de anemia en un 21% (razón de riesgos (RR) 0.79, IC 95%: 0.66 a 0.94; P = 0.007; 8 estudios, 2593 participantes.	Moderado	11

SDF: Sal doblemente fortificada; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECAC: ensayo controlado por conglomerados; cECA: ensayo cuasi experimental; CAD: estudios con control antes y después; RR: riesgo relativo

Tabla 6. Revisiones sistemáticas seleccionadas que miden el efecto de la fortificación de salsas y condimentos con hierro en el riesgo de anemia.

Revisión	Pregunta u objetivo de la revisión	Diseños de estudios	Participantes	Ubicación	Intervención y comparación	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR
Huo 2015	Evaluar el efecto de la salsa de soja fortificada con NaFeEDTA sobre la prevalencia de anemia en China.	ECA, ECAC. 16 ensayos (16,819 participantes) que evaluaron efectos en anemia	Cualquier población china en la que la anemia sea un problema de salud pública.	Población china: en aldeas rurales pobres, escuelas, hospitales.	Intervención: salsa de soja fortificada con NaFeEDTA. Comparación: grupos con salsa de soja no fortificada. Hierro en NaFeEDTA de 2.3 a 20 mg/día/persona; en 8 ensayos la dosis de hierro fue < 4 mg/día y en 7 ensayos ≥ 4 mg/día. Diario. 3 a 18 meses de intervención	Reducción significativa de la anemia OR 0.25, IC 95% 0.19 a 0.35 (P < 0.001)	No evaluado	6
Hess 2016	Investigar la evidencia sobre el impacto de los condimentos y fideos fortificados con micronutrientes en la hemoglobina, la anemia y los resultados funcionales en niños y adultos	ECA, ECAC 10 ensayos (5498 participantes)	Niños y adultos entre 5 y 50 años.	India, Vietnam; China, Camboya, Tailandia, Marruecos, Ghana, Sudáfrica	Intervención: condimentos o fideos fortificados con micronutrientes. Comparación: condimentos y fideos no fortificados. Dosis: Sal: 1 mg a 2 mg de hierro/g de sal; polvo masala: 25 µg de NaFeEDTA/g; salsa de soja: 0.3 mg a 4 mg de NaFeEDTA/mL; fideos: 20.6 mg de NaFeEDTA/100 g; salsa de pescado: 1 mg de Fe/mL. Seguimiento 2.4 meses a 2 años	Reducción significativa de la anemia RR 0.59, IC 95% 0.44 a 0.80	No evaluado	8
Jalal 2023	Evaluar los efectos de la fortificación de condimentos y sazónadores con hierro solo o combinado con otros micronutrientes, en la deficiencia de hierro, anemia y resultados de salud en la población general	ECA, ECAC, cECA, series temporales interrumpidas, controlados antes y después. 16 estudios (20512 participantes), 12 fueron ECA	Población en general agrupados en mujeres, niños y adolescentes.	"China, India, Camboya, Vietnam, Marruecos, Costa de Marfil, Ghana y Sudáfrica	Fortificación de condimentos o sazónadores con hierro solo o combinado con otros micronutrientes: Sal (9 estudios), salsa de pescado (3 estudios), salsa de soja (2 estudios), curry en polvo (1 estudio) y sazónador en polvo (1 estudio). Dosis de hierro: Entre 4.4 mg y 55 mg/día. Duración de los estudios: 3 meses y 2 años	Condimentos fortificados con hierro vs. condimentos no fortificados: Reducción de riesgo de anemia (RR 0.34; IC 95%: 0.18-0.65; 2,328 participantes; 4 estudios) Condimentos fortificados con hierro + otros micronutrientes vs. condimentos con otros micronutrientes (sin hierro): Reducción moderada de anemia (RR 0.59; IC 95%: 0.40-0.89; 1,007 participantes; 4 estudios)	Muy bajo	11

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECAC: ensayo controlado por conglomerados; cECA: ensayo cuasi experimental; RR: riesgo relativo

Tabla 7. Impacto potencial de la fortificación de alimentos con hierro en la reducción de la prevalencia de anemia en niños menores de 3 años en el Perú con base en las revisiones sistemáticas seleccionadas.

Revisión	Evaluación de la calidad de la revisión AMSTAR	Intervenciones	Participantes	Resultados en la prevalencia de anemia (metaanálisis)	Evaluación GRADE del resultado	Fracción Atribuible Prevenida en la población - FAPre (IC al 95%)	Prevalencia estimada de anemia en niños menores de 3 años en el Perú después de intervención	Impacto potencial de reducción de la prevalencia de anemia atribuida a los alimentos fortificados con hierro en el Perú, en puntos porcentuales
Csölle 2022	11	Vehículos alimentarios: arroz, harina de trigo, harina de maíz, cereal o infantil fortificados con hierro	Lactantes y niños de 6 a 23 meses sin problemas de salud identificados.	El riesgo de anemia se redujo (RR 0.57, IC 95%: 0.39 a 0.82).	Moderada	0.36 (0.14, 0.53)	27.5% (19.8, 37.0)	16 (6, 23)
Keats 2019	10	Vehículos alimentarios: harina de maíz, harina de trigo, arroz, salsa de soja, salsa de pescado y leche. Compuestos fortificantes: etilendiaminotetraacetato férrico de sodio (NaFeEDTA), sulfato ferroso, fumarato ferroso, bisglicinato ferroso, hierro electrolítico y ortofosfato férrico. Duración de la intervención: entre 18 meses y 16 años (media de 5.3 años)	Mujeres y niños de diferentes grupos etarios, en mujeres embarazadas y y niños con anemia.	La fortificación a gran escala demostró un impacto positivo en la reducción del 34% en la anemia (RR: 0.66; IC del 95%: 0.59, 0.74) en los 11 estudios.	Moderado	0.28 (0.21,0.34)	31.0% (28.3, 34.0)	12 (9, 15)
Das 2019	11	Fortificación con ≥3 micronutrientes en cualquier vehículo alimentario. Comparación: un solo micronutriente o sin fortificación. Fortificación con MMN en arroz y harina (12 ensayos), productos lácteos (9 ensayos), bebidas no lácteas (13 ensayos), galletas (6 ensayos), sal (2 ensayos). Diario o semanal. Duración: 8 semanas a 1 año	Hombres, mujeres y niños (excluyendo personas con enfermedades específicas)	Reducción significativa en anemia (RR: 0.68, IC 95%: 0.56 a 0.84 (P < 0.001))	Bajo	0.26 (0.13, 0.37)	31.8% (27.1, 37.6)	11 (5, 16)
Field 2021	11	Harina de trigo fortificada con hierro, con o sin otros micronutrientes, versus harina de trigo (sin hierro) con los mismos otros micronutrientes. Compuestos: NaFeEDTA, sulfato ferroso, hierro elemental, fumarato ferroso. Diario. Duración de las intervenciones: entre 3 y 24 meses. Dosis de hierro: 40 mg y 80 mg/kg	Población general >2 años. 9 ensayos con niños de 6 a 15 años	Reducción de riesgo de anemia: 27%: RR 0.73 (IC 95%: 0.55 a 0.97 5 estudios; 2,315 participantes	Bajo	0.22 (0.02, 0.38)	33.7% (26.6, 42.0)	"9 (1, 16)"
Jalal 2023	11	Fortificación de condimentos o sazónadores con hierro solo o combinado con otros micronutrientes: Sal (9 estudios), salsa de pescado (3 estudios), salsa de soja (2 estudios), curry en polvo (1 estudio) y sazónador en polvo (1 estudio). Dosis de hierro: Entre 4.4 mg y 55 mg/día. Duración de los estudios: 3 meses y 2 años	Población en general agrupados en mujeres, niños y adolescentes.	Reducción moderada de anemia (RR 0.59; IC 95%: 0.40-0.89; 1,007 participantes; 4 estudios	Bajo	0.34 (0.08, 0.53)	28.3% (20.2, 39.4)	15 (4, 23)
Peña-Rosas 2019	10	Intervención: arroz fortificado con al menos un micronutriente o una combinación de varios (hierro, ácido fólico, zinc, vitamina A u otros). Comparación: arroz no fortificado o sin intervención. Dosis: hierro elemental de 0.2 mg a 112.8 mg/100 g de arroz; vitamina A: 0.15 mg a 2.1 mg; zinc: 2 mg a 18 mg; sulfato ferroso: 18 mg/g. Diario. Intervención 2 semanas a 4 años	Población general mayor de dos años (incluidas mujeres embarazadas).	RR 0.72, IC 95%: 0.54 a 0.97, reducción significativa en anemia	Bajo	0.22 (0.02, 0.39)	33.3% (26.2, 42.0)	10 (1, 17)

Eficacia de la fortificación de salsas y condimentos con hierro en la prevención de la anemia

Las revisiones sistemáticas incluidas en la tabla 6 evaluaron el efecto de la fortificación de salsas y condimentos con hierro en la reducción del riesgo de anemia en diversas poblaciones.

La revisión de Huo (2015) ⁽⁶⁸⁾ analizó 16 ensayos con 16 819 participantes en China, específicamente en aldeas rurales pobres, escuelas y hospitales. Se evaluó el impacto de la salsa de soya fortificada con NaFeEDTA en comparación con la salsa de soya no fortificada. La dosis de hierro varió entre 2,3 y 20 mg/día, con una duración de intervención de entre 3 y 18 meses. Los resultados mostraron una reducción significativa en la prevalencia de anemia (OR 0,25; IC 95%: 0,19 – 0,35; $p < 0,001$). La certeza de la evidencia no fue evaluada.

Por su parte, Hess (2016) ⁽⁷²⁾ incluyó 10 ensayos con 5498 participantes en India, Vietnam, China, Camboya, Tailandia, Marruecos, Ghana y Sudáfrica. Se investigó el impacto de la fortificación de condimentos y fideos con micronutrientes en comparación con condimentos y fideos no fortificados. La dosis de hierro varió según el tipo de alimento, desde 1 mg/g en la sal hasta 20,6 mg/100 g en los fideos, con una duración de intervención de entre 2,4 meses y 2 años. Se observó una reducción significativa en la prevalencia de anemia (RR 0,59; IC 95%: 0,44 – 0,80), aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada.

Finalmente, Jalal (2023) ⁽⁸³⁾ evaluó 16 estudios con 20 512 participantes en China, India, Camboya, Vietnam, Marruecos, Costa de Marfil, Ghana y Sudáfrica. Se comparó la fortificación de condimentos o sazónadores con hierro solo o combinado con otros micronutrientes. La dosis de hierro varió entre 4,4 mg y 55 mg/día, con una duración de intervención de entre 3 meses y 2 años. Se encontró que la fortificación con hierro solo redujo el riesgo de anemia (RR 0,34; IC 95%: 0,18 – 0,65; 4 estudios, 2328 participantes), aunque con certeza de la evidencia muy baja. Asimismo, la fortificación con hierro más otros micronutrientes mostró una reducción moderada del riesgo de anemia (RR 0,59; IC 95%: 0,40–0,89; 4 estu-

dios, 1007 participantes), con certeza de la evidencia baja.

Estos hallazgos respaldan la viabilidad de utilizar salsas y condimentos como vehículos para la fortificación con hierro, especialmente en países donde estos productos son ampliamente consumidos. Sin embargo, la variabilidad en la certeza de la evidencia y la falta de estudios con metodologías más robustas limitan la posibilidad de hacer recomendaciones definitivas.

2. Estimación del impacto potencial de la fortificación de alimentos en la reducción de la anemia en el Perú

Los resultados de esta estimación resaltan el potencial de la fortificación de alimentos como una estrategia clave para la reducción de la anemia infantil en el Perú. Se seleccionaron alimentos de alto consumo en la población, como arroz, harina de trigo, leche, salsas, sazónadores y sal, asegurando que la intervención tenga un amplio alcance.

Las revisiones utilizadas para estimar el impacto de la fortificación de alimentos en la reducción de la anemia infantil en el Perú fueron seleccionadas a partir de la lista de revisiones analizadas en este estudio. Se incluyeron aquellas que contaban con una evaluación de la certeza de la evidencia sobre la eficacia o efectividad de la fortificación en la reducción del riesgo de anemia, con un nivel de evidencia bajo o superior. Además, se priorizaron las revisiones con una calificación metodológica superior a 10 puntos en la escala AMSTAR, asegurando que las estimaciones se basaran en las mejores revisiones sistemáticas disponibles y proporcionando un mayor nivel de certeza en la evidencia.

El cálculo de la fracción prevenible poblacional (FPP) permitió estimar el impacto potencial de la fortificación de alimentos a gran escala en la reducción de la anemia en Perú. Con una prevalencia del 43% en niños menores de tres años y una exposición estimada del 75% a alimentos fortificados, los resultados sugieren que esta estrategia podría contribuir significativamente a la reducción de la anemia en este grupo etario. Su efectividad varía según el tipo de alimento fortificado, la población objetivo y la calidad metodológica de los estudios analizados.

Las estimaciones basadas en la eficacia o efectividad reportada en las mejores revisiones sistemáticas incluidas en este estudio sugieren que la anemia en niños menores de tres años en el Perú podría reducirse entre 7 y 16 puntos porcentuales, con FPP que oscilan entre el 17% y el 36%. La mayor reducción estimada se obtuvo a partir del riesgo relativo reportado en el estudio de Csölle (2022) ⁽⁷⁸⁾, con un impacto potencial de hasta 16 puntos porcentuales, seguido por las revisiones de Jalal (2023) ⁽⁸³⁾ y Keats (2019) ⁽¹⁸⁾, que permiten estimar reducciones de entre 11 y 15 puntos porcentuales.

Keats (2019) ⁽¹⁸⁾ analizó la fortificación de diversos vehículos alimentarios con diferentes compuestos de hierro. Su análisis mostró que la fortificación a gran escala redujo la anemia en un 34% (RR 0,66; IC 95%: 0,59 – 0,74). Para los niños de 6 a 18 años, el impacto fue menor (RR 0,68; IC 95%: 0,52 – 0,90), y en niños menores de 7 años se reportó una reducción significativa en la prevalencia de anemia (RR 0,61; IC 95%: 0,38 – 0,96). La FPP osciló entre 26% y 32%, lo que implicaría una reducción de la anemia en los niños menores de tres años en el Perú de 11 a 14 puntos porcentuales.

El estudio de Das (2019) ⁽⁶⁴⁾ abordó la fortificación con múltiples micronutrientes en diferentes vehículos alimentarios, encontrando una reducción significativa del riesgo de anemia (RR 0,68; IC 95%: 0,56 – 0,84). La FPP fue del 26%, con una posible reducción de la prevalencia de anemia en niños en el Perú de 11 puntos porcentuales.

La fortificación del arroz y la harina de trigo con hierro ha demostrado ser una de las estrategias con mayor potencial para reducir la anemia en el Perú. El estudio de Csölle (2022) ⁽⁷⁸⁾, con una alta calidad metodológica (AMSTAR 11), evaluó la fortificación de arroz, harina de trigo, harina de maíz y cereales infantiles con hierro, observando una reducción del riesgo de anemia en lactantes y niños de 6 a 23 meses (RR 0,57; IC 95%: 0,39 – 0,82). Para este estudio la FPP fue del 36%, lo que llevaría a una reducción de la prevalencia de anemia infantil en el Perú de hasta 16 puntos porcentuales.

La revisión sistemática de Peña-Rosas (2019) ⁽⁶⁹⁾ permitió estimar que la fortifi-

cación del arroz con múltiples micronutrientes podría reducir la prevalencia de anemia en Perú en 10 puntos porcentuales, según la medida de efecto del metaanálisis (RR: 0,72; IC 95%: 0,54 – 0,97) y una fracción prevenible poblacional (FPP) del 22%. De manera similar, a partir de la revisión sistemática de Field (2021)⁽⁶⁵⁾ se estimó que la fortificación de harina de trigo con hierro podría disminuir la anemia en hasta 9 puntos porcentuales (RR: 0,73; IC 95%: 0,55 – 0,97), con una FPP del 22%. Estos hallazgos sugieren que la fortificación de arroz y harina de trigo podría ser una estrategia efectiva para reducir la anemia en el país.

El cálculo del impacto potencial de la fortificación de condimentos y sal en este estudio, basado en la revisión sistemática de Jalal (2023)⁽⁸³⁾, sugiere que la fortificación de condimentos y sazónadores con hierro podría reducir la prevalencia de anemia en hasta 15 puntos porcentuales en el Perú. Asimismo, según los hallazgos de Baxter (2022)⁽⁸²⁾, la sal doblemente fortificada con hierro y yodo podría disminuir la anemia en 7 puntos porcentuales en el país.

Baxter (2022)⁽⁸²⁾ evaluó la sal doblemente fortificada con hierro y yodo y reportó una reducción del riesgo de anemia del 21% (RR 0,79; IC 95%: 0,66 – 0,94), de esta forma se estimó que con esta intervención se podría reducir en 7 puntos porcentuales la prevalencia de anemia en niños menores de 3 años en el Perú. Por su parte, Jalal (2023)⁽⁸³⁾ analizó la fortificación de condimentos y sazónadores con hierro, encontrando una reducción moderada del riesgo de anemia (RR 0,59; IC 95%: 0,40 – 0,89), con base a este resultado se calculó una FPP del 34% y un impacto potencial de hasta 15 puntos porcentuales en la reducción de la prevalencia de anemia.

DISCUSIÓN

Este artículo sintetiza la evidencia disponible hasta febrero de 2025 sobre la eficacia y efectividad de la fortificación de alimentos en la prevención de la anemia en distintos contextos y grupos etarios. Inicialmente se identificaron 51 revisiones sistemáticas, de las cuales 21 fueron

incluidas en el análisis final. Estas revisiones se clasificaron en tres categorías: (1) intervenciones a gran escala dirigidas a la población general, (2) estudios en niños menores de 5 años y de 2 a 8 años, y (3) efectos de la fortificación con hierro en diversos alimentos, como arroz, harinas de maíz y trigo, sal doblemente fortificada, salsas y condimentos.

Los hallazgos de esta revisión de revisiones sistemáticas confirman que la fortificación de alimentos con hierro es una estrategia efectiva para la prevención y reducción de la anemia en diversos grupos poblacionales, con un impacto particularmente relevante en países de ingresos bajos y medianos. La evidencia sintetizada a partir de 21 revisiones sistemáticas muestra reducciones significativas en la prevalencia de anemia cuando se implementan estrategias de fortificación a gran escala y dirigidas a la población general, con efectos especialmente notables en niños menores de cinco años y otros grupos etarios.

Los vehículos alimentarios más utilizados en estas estrategias incluyen harinas de trigo y maíz, arroz, leche, sal doblemente fortificada, salsas y condimentos. Esta diversidad sugiere que la flexibilidad en la elección del vehículo fortificado puede facilitar la implementación de políticas de fortificación en distintos contextos socioculturales y económicos.

Las revisiones sistemáticas incluidas en este estudio confirman la efectividad de la fortificación de alimentos con hierro en la reducción de la anemia, con variaciones según el vehículo alimentario utilizado. Keats (2019)⁽¹⁸⁾ y Das (2019)⁽⁶⁴⁾ evidenciaron reducciones del 32% al 39% en la prevalencia de anemia en niños, mientras que Eichler (2012)⁽⁷⁴⁾, Matsuyama (2017)⁽⁷⁵⁾ y Tam (2020)⁽⁷⁷⁾ destacaron el impacto positivo de la fortificación en productos lácteos, cereales y bebidas no lácteas. En cuanto a la fortificación de harinas y arroz, estudios como los de Peña-Rosas (2019)⁽⁶⁹⁾, Field (2021)⁽⁶⁵⁾ y Sadighi (2019)⁽⁷¹⁾ mostraron reducciones en la anemia entre el 27% y el 28%, aunque con certeza de la evidencia baja. La sal doblemente fortificada con hierro y yodo se destacó como una estrategia efectiva, reduciendo el riesgo de anemia entre un

16% y un 21% según Ramírez-Luzuriaga (2018)⁽⁷⁰⁾ y Baxter (2022)⁽⁸²⁾. Además, la fortificación de salsas y condimentos mostró efectos prometedores, con reducciones en la anemia de hasta el 75% en algunos estudios.

Sin embargo, la certeza de la evidencia varió de baja a moderada en la mayoría de las revisiones, lo que resalta la necesidad de investigaciones más rigurosas para consolidar la efectividad de estas intervenciones en distintos contextos poblacionales. La heterogeneidad en el diseño de los estudios, la variabilidad en la composición de los micronutrientes fortificantes y la duración de las intervenciones pueden haber influido en la variabilidad de los resultados. La duración de las intervenciones varió significativamente entre estudios, desde 8 semanas hasta 16 años, lo que podría afectar la magnitud de los efectos observados. Dado que la fortificación de alimentos requiere tiempo para generar impactos sostenibles en los niveles de hemoglobina y las reservas de hierro, intervenciones de corta duración pueden no reflejar su verdadero potencial.

Los hallazgos de este estudio son consistentes con la revisión de revisiones sistemáticas de Da Silva Lopes (2021)⁽⁵⁷⁾, quien analizó los beneficios y riesgos de las intervenciones nutricionales para la prevención y el control de la anemia en poblaciones aparentemente sanas a lo largo del ciclo de vida. Su estudio concluyó que la fortificación de alimentos con hierro contribuye al aumento de las concentraciones de hemoglobina y a la reducción de la anemia.

Esta revisión presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se excluyeron revisiones que analizaban la fortificación en el punto de uso o con polvos de multimicronutrientes, lo que restringe la comparación entre la fortificación industrial y las estrategias de fortificación domiciliaria. Además, la evaluación GRADE solo estuvo disponible en 11 de las 21 revisiones analizadas, y en estos estudios, el nivel de certeza sobre los efectos de la fortificación de alimentos para la prevención de la anemia osciló entre moderado y muy bajo.

La calidad de las revisiones sistemáticas seleccionadas se evaluó mediante los 11 criterios de AMSTAR ⁽²²⁾, considerando aceptables aquellas que cumplieran al menos cinco de ellos. Otra limitación relevante es la escasez de estudios que analicen los efectos a largo plazo de la fortificación en la reducción de la anemia. La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones analizadas se centraron en efectos a corto y mediano plazo, lo que dificulta determinar si la fortificación puede generar mejoras sostenibles en el estado nutricional de las poblaciones beneficiarias.

A partir de la revisión de revisiones sistemáticas realizada en este estudio se estimó el potencial impacto de alimentos fortificados con hierro en la anemia de niños menores de 3 años en el Perú para lo cual se seleccionaron las revisiones sistemáticas de alimentos fortificados en el riesgo de anemia, que tenían reportada un nivel de evidencia de certeza baja o superior y aquellas revisiones sistemáticas que tenían un puntaje mayor de 10 de la escala de la aplicación de los 11 criterios de AMSTAR lo que permitió obtener estimados a partir de revisiones sistemáticas de mejor calidad metodológica.

La estimación del impacto potencial de la fortificación de alimentos en la reducción de la anemia infantil en el Perú indica que esta estrategia podría contribuir significativamente a disminuir su prevalencia, especialmente en niños menores de tres años. Los cálculos basados en la fracción prevenible poblacional (FPP) y en los efectos medidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas a partir del riesgo relativo sugieren reducciones en la prevalencia de anemia de entre 7 y 16 puntos porcentuales, con una FPP que oscila entre el 17% y el 36%.

Con la magnitud de impacto de la fortificación de alimentos en gran escala sobre el riesgo de anemia reportado en la revisión sistemática de Keats (2019) ⁽¹⁸⁾ se ha estimado que se podría reducir la anemia en niños menores de tres años en 14 puntos porcentuales en el Perú.

La fortificación del arroz y la harina de trigo con hierro mostró el mayor impacto potencial en la anemia en niños menores de 3 años en el Perú, con una reducción estimada de hasta 16 puntos porcentua-

les según Csölle (2022) ⁽⁷⁸⁾, seguida de la fortificación de condimentos y sazónadores (15 puntos, Jalal 2023) y la adición de múltiples micronutrientes en alimentos (14 puntos, Keats 2019 ⁽¹⁸⁾). La revisión sistemática de Peña-Rosas (2019) ⁽⁶⁹⁾ permitió estimar que la fortificación de arroz con hierro y multimicronutrientes puede reducir en 10 puntos porcentuales, mientras que el análisis de Field (2021) ⁽⁶⁵⁾ permite inferir que la fortificación de harina de trigo con hierro podría disminuir la anemia en hasta 9 puntos porcentuales en el Perú. Por su parte, la sal doblemente fortificada con hierro y yodo se asoció con una reducción de 7 puntos porcentuales en la prevalencia de anemia, según Baxter (2022) ⁽⁸²⁾.

La fortificación de condimentos ha mostrado un impacto moderado en la reducción de la anemia; sin embargo, su implementación en el Perú requiere evaluar su aceptabilidad dentro de la alimentación habitual de la población infantil.

Los hallazgos de este estudio destacan la importancia de fortalecer las políticas de fortificación obligatoria de alimentos básicos, especialmente en países con alta prevalencia de anemia. La selección de vehículos alimentarios debe basarse en los patrones de consumo local para garantizar una cobertura adecuada. Según el Banco Mundial y el Consenso de Copenhague, la fortificación de alimentos es una de las inversiones más rentables en desarrollo, con un retorno promedio de \$27 por cada dólar invertido comparables a la vacunación ^(19,84). Además, la fortificación de alimentos es la estrategia más costo-efectiva para reducir la deficiencia de hierro, con un costo de I\$ 66 por DALY, en comparación con I\$ 179 para la suplementación y I\$ 103 para la diversificación dietética ⁽⁸⁵⁾.

Dado el impacto positivo de la fortificación en la reducción de la anemia, es fundamental fortalecer y ampliar los programas de fortificación obligatoria, garantizando su implementación efectiva a través de sistemas de monitoreo y evaluación.

Para optimizar la fortificación a gran escala y abordar las deficiencias de micronutrientes, UNICEF ⁽⁸⁶⁾ recomienda armonizar los requisitos de fortificación,

promover su obligatoriedad en alimentos básicos y condimentos, y apoyar a los gobiernos en la selección de vehículos alimentarios adecuados, asegurando el cumplimiento de las normativas. Además, se sugiere facilitar incentivos para la industria y fomentar la integración de la fortificación en plataformas de distribución eficientes, como mercados abiertos y programas de protección social.

En Perú, la fortificación de alimentos ha sido respaldada por leyes, como la fortificación obligatoria de harinas de trigo con micronutrientes desde 2005, lo que ha reducido a la mitad la incidencia de defectos congénitos del tubo neural en cinco años ⁽⁸⁷⁾. Además, la universalización de la sal yodada, establecida por decreto en 1969, ha prevenido daños cerebrales en 600 mil recién nacidos anualmente y ha combatido el bocio endémico en el país ⁽²⁰⁾.

Dado que el arroz es el cereal más consumido en Perú, con un consumo promedio de 47,4 kg por persona al año ⁽⁸⁸⁾ y 36 g diarios en niños de 12 a 36 meses ⁽⁸⁹⁾, su fortificación ha sido identificada como una estrategia clave para combatir la anemia. Su inclusión en programas sociales lo posiciona como un vehículo ideal para reducir la brecha de micronutrientes en la población ⁽⁹⁰⁾.

Desde 2018, su uso en estos programas ha impulsado al sector privado a ampliar su oferta ⁽⁹¹⁾. Para facilitar su adquisición, el Ministerio de Salud aprobó una ficha técnica estandarizada en 2018 ⁽⁹²⁾. El crecimiento del mercado y la demanda sostenida llevaron a la promulgación de la Ley N° 31348 en 2021 y a la aprobación de su reglamento en 2024 ⁽⁹³⁾, estableciendo la compra obligatoria de arroz fortificado para los programas sociales del país. Este estudio puede contribuir al fortalecimiento de la estrategia de fortificación de alimentos en Perú, promoviendo una implementación a gran escala con hierro y otros micronutrientes, más allá de los programas sociales, para maximizar su impacto en la salud pública.

Futuras investigaciones deben enfocarse en evaluar los efectos a largo plazo y en explorar estrategias complementarias, como la diversificación dietética, para maximizar su impacto en la prevención de la anemia. Se requieren estudios que

analicen diferentes niveles de contenido de nutrientes para determinar los efectos dosis-respuesta, así como ensayos controlados aleatorizados con metodologías rigurosas y tamaños de muestra amplios. También es esencial evaluar la sostenibilidad de diversas intervenciones basadas en evidencia e identificar los factores que facilitan o dificultan su implementación.

La fortificación de alimentos es una estrategia costo-efectiva para prevenir la anemia, especialmente en comparación con la suplementación, que requiere una mayor inversión de recursos⁽⁹⁴⁾. Sin embargo, dado que la fortificación solo aborda una parte de las causas de la anemia, su implementación debe formar parte de un enfoque integral que combine intervenciones nutricionales específicas, diversificación dietética, uso de polvos de multimicronutrientes en el hogar⁽²⁷⁻³⁰⁾, suplementación con hierro (Da Silva Peres, 2021)⁽⁵⁷⁾ y la prevención de infecciones parasitarias, involucrando a múltiples sectores para obtener mayor impacto.

Para maximizar los beneficios de la fortificación, es fundamental considerar factores como la adherencia de la industria a las normativas, la bioaccesibilidad del hierro en los alimentos y la aceptación por parte de la población. La estrategia más adecuada debe basarse en un análisis detallado de las características poblacionales y condiciones locales, incluyendo la prevalencia de anemia y malaria. Además, es esencial garantizar la calidad y el monitoreo continuo de los programas de fortificación mediante sistemas de vigilancia, lo que permitirá optimizar su efectividad y detectar posibles limitaciones.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio confirman la efectividad de la fortificación con hierro en la reducción de la anemia, con variaciones según el vehículo alimentario utilizado. Las revisiones sistemáticas analizadas evidenciaron reducciones en la prevalencia de anemia de entre 32% y 39% en niños, mientras que la fortificación de productos lácteos, cereales y bebidas no lácteas también mostró un

impacto positivo. En el caso del arroz y la harina de trigo, se estimaron reducciones del riesgo de anemia de hasta en 43%, siendo estos los vehículos con mayor potencial (Csole, 2022⁽⁷⁸⁾; Peña-Rosas, 2019⁽⁶⁹⁾; Field, 2021⁽⁶⁵⁾). Además, la sal doblemente fortificada con hierro y yodo podría reducir el riesgo de anemia entre 16% y 21%.

En el contexto peruano, los cálculos basados en la fracción prevenible poblacional (FPP) sugieren que la fortificación de alimentos a gran escala podría disminuir la prevalencia de anemia infantil entre 7 y 16 puntos porcentuales. La fortificación del arroz en el Perú podría reducir en 10 puntos porcentuales la anemia en niños menores de tres años. Sin embargo, la certeza de la evidencia varió entre baja y moderada en la mayoría de los estudios, lo que resalta la necesidad de más investigaciones rigurosas.

En conclusión, la fortificación de alimentos con hierro es una estrategia clave y costo-efectiva para reducir la anemia infantil en el Perú. Para maximizar su impacto, es fundamental fortalecer y expandir los programas de fortificación obligatoria, priorizando vehículos alimentarios con mayor alcance, como el arroz. Además, se requiere un marco normativo sólido que garantice su implementación efectiva y sostenibilidad a largo plazo, acompañado de un monitoreo continuo y su integración con otras políticas de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- World Health Organization [Internet]. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376196/9789240088542-eng.pdf?sequence=1>
- Figueiredo A, Gomes-Filho I, Silva R, Pereira P, Da Mata F, Lyrio A, et al. Maternal anemia and low birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(5):601. DOI: 10.3390/nu10050601
- Black MM, Baqui AH, Zaman K, Persson LA, Arifeen SE, Le K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):903-10. DOI: 10.1093/ajcn/80.4.903
- Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011;378(9809):2123-35. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62304-5

- Soliman A, Kalra S, Sanctis V. Anemia and growth. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(Suppl 1):S1-5. DOI: 10.4103/2230-8210.145038
- Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010;126(2):e427-34. DOI: 10.1542/peds.2009-2097
- Lukusa Kazadi A, Ngiyulu RM, Gini-Ehungu JL, Mbuyi-Muamba JM, Aloni MN. Factors associated with growth retardation in children suffering from sickle cell anemia: first report from Central Africa. *Anemia*. 2017;2017:7916348. DOI: 10.1155/2017/7916348
- Hermoso M, Vucic V, Vollhardt C, Arsic A, Roman-Viñas B, Iglesia-Altaba I, et al. The effect of iron on cognitive development and function in infants, children and adolescents: A systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(2-4):154-65. DOI: 10.1159/000334490
- Batra J, Sood A. Iron deficiency anaemia: effect on cognitive development in children: a review. *Indian J Clin Biochem*. 2005 Jul;20(2):119-25. DOI: 10.1007/BF02867410
- Zavaleta N, Astete-Robilliar L. Efecto de la anemia en el desarrollo infantil: consecuencias a largo plazo. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):716-22. DOI: 10.17843/rpmesp.2017.344.3251
- World Health Organization [Internet]. The global prevalence of anemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960-eng.pdf?ua=1>
- Yang W, Li X, Li Y, et al. Anemia, malnutrition and their correlations with socio-demographic characteristics and feeding practices among infants aged 0-18 months in rural areas of Shaanxi province in northwestern China: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12(1):1. DOI: 10.1186/1471-2458-12-1127
- Instituto Nacional de Estadística e Informática [Internet]. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2023 - Nacional y Departamental. INEI; 2024. Disponible en: https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1950/libro.pdf
- CENAN/INS/MINSA [Internet]. Informe técnico. Vigilancia de Indicadores Nutricionales (VIN). Consumo de alimentos en niños peruanos de 6 a 36 meses, 2013-2014. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2015. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4527664/CONSUMO%20DE%20ALIMENTOS%20EN%20NINOS%20PERUANOS%20DE%206%20A%2035%20MESES%202013-2014.pdf?v=1683570078>
- CENAN/INS/MINSA [Internet]. Luján-Del Castillo C, Rosales-Pimentel R, Chávez-Ochoa H, Gómez-Guizado G, De la Cruz-Egoavil L, Girón-Torrealva E, et al. Informe técnico: Estado nutricional y consumo de alimentos del niño menor de 3 años de la encuesta. 2023. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/7576973/6432154-informe-tecnico-vigilancia-centinela-de-la-inseguridad-alimentaria-y-suplementacion-con-hierro-en-hogares-de-ninos-menores-de-3-anos-de-seis-distritos-de-los-departamentos-de-apurimac-huancavelica-y-huanuco-2023.pdf>
- Peña-Rosas JP, Flores Urrutia M, García-Casal MN.

- Nuevas directrices de la Organización Mundial de la Salud sobre fortificación de alimentos y su impacto en la salud pública. *Arch Latinoam Nutr.* 2015;65(Suppl 1). Disponible en: <http://www.alan-revista.org/ediciones/2015/suplemento-1/art-168/>
17. UNICEF [Internet]. Advancing large scale food fortification: UNICEF's vision and approach. UNICEF; 2021. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/110346/file/Advancing%20Large%20Scale%20Food%20Fortification.%20UNICEF's%20Vision%20and%20Approach.pdf>
 18. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS, Mbuya MNN, Bhutta ZA. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jun;109(6):1696-708. DOI: 10.1093/ajcn/nqz023
 19. Gates Foundation [Internet]. Wouabe E, Mbuya M, Keats E, Matthias D, Garrett G. Doubling down on food fortification to fortify the future. Bill & Melinda Gates Foundation. 2019 Oct 24. Disponible en: <https://www.gatesfoundation.org/ideas/articles/food-fortification-to-fortify-the-future>
 20. Pretell Zárate EA, Higa Yamashiro AM. Eliminación sostenida de los desórdenes por deficiencia de yodo en Perú: 25 años de experiencia. *Acta Med Peru.* 2008 Jul;25(3):128-34. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000300002&lng=es.
 21. Miller Magazine [Internet]. Foing Y. Cómo la fortificación de alimentos básicos promueve futuros más saludables y brillantes para la humanidad. DSM. 2020 Oct 8. Disponible en: <https://millerspanish.com/blog/como-la-fortificacion-de-alimentos-basicos-promueve-futuros-mas-saludables-y-brillantes-para-la-humanidad-366>
 22. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, *et al*. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007;2(12):e1350. DOI: 10.1371/journal.pone.0001350
 23. World Health Organization [Internet]. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). WHO; 2011. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85842/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_spa.pdf?sequence=7.
 24. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) [Internet]. Consumo per cápita de los principales alimentos. Encuesta Nacional de Presupuestos Familiares (ENAPREF). Dirección Técnica de Demografía e Indicadores Sociales del INEI. Lima, Perú; 2015. Disponible en: https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1028/Libro.pdf
 25. Khosravi A, Nazemipour M, Shinozaki T, Mansournia MA. Population attributable fraction in textbooks: Time to revise. *Glob Epidemiol.* 2021;3:100062. DOI: 10.1016/j.gloepi.2021.100062
 26. Rohner F, Wirth JP, Zeng W, Petry N, Donkor WES, Neufeld LM, *et al*. Global coverage of mandatory large-scale food fortification programs: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2023;14(5):1197-1210. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.07.004
 27. Suchdev PS, Peña-Rosas JP, De-Regil LM. Multiple micronutrient powders for home (point-of-use) fortification of foods in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD011158. DOI: 10.1002/14651858.CD011158.pub2
 28. Suchdev PS, Jefferds MED, Ota E, da Silva Lopes K, De-Regil LM. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(2):CD008959. DOI: 10.1002/14651858.CD008959.pub3
 29. De-Regil LM, Suchdev PS, Vist GE, Walleter S, Peña-Rosas JP. Home fortification of foods with multiple micronutrient powders for health and nutrition in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD008959. DOI: 10.1002/14651858.CD008959.pub2
 30. De-Regil LM, Jefferds MED, Peña-Rosas JP. Point-of-use fortification of foods with micronutrient powders containing iron in children of preschool and school-age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD009666. DOI: 10.1002/14651858.CD009666.pub2
 31. Helmyati S, Lusmilasari L, Sandhi A, Hardiyanti M, Rosilia G, Rachmawati YN, Aristyarini M. Systematic review on supplementation, fortification, and food-based interventions for preventing iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2025;34(1):10-35. DOI: 10.6133/apjcn.202502_34(1).0002
 32. Nikooyeh B, Neyestani TR. Effectiveness of various methods of home fortification in under-5 children: Where they work, where they do not. A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021;79(4):445-461. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa087
 33. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: Systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2005;8(2):117-132. DOI: 10.1079/phn2004677
 34. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: Systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2006;9(7):904-920. DOI: 10.1017/phn2005918
 35. Vucic V, Berti C, Vollhardt C, Fekete K, Cetin I, Koletzko B, Gurinovic M, van't Veer P. Effect of iron intervention on growth during gestation, infancy, childhood, and adolescence: A systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(6):386-401. DOI: 10.1111/nure.12037
 36. Cozer AWD, Souza FCV, Santiago LD, Lima MR, Pimenta SJ, Fernandes BL, *et al*. Effects of iron-fortified foods on the nutritional status of children residing in regions vulnerable to parasitic diseases: A systematic review. *Prev Nutr Food Sci.* 2024;29(1):8-17. DOI: 10.3746/pnf.2024.29.1.8
 37. Crider K, Williams J, Qi YP, Gutman J, Yeung L, Mai C, *et al*. Folic acid supplementation and malaria susceptibility and severity among people taking antifolate antimalarial drugs in endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(3):CD014217. DOI: 10.1002/14651858.CD014217
 38. Eussen S, Alles M, Uijtershout L, Brus F, van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: A systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2-3):80-92. DOI: 10.1159/000371357
 39. Macena M, Praxedes D, De Oliveira AD, Paula D, Barros M, Silva Júnior A, *et al*. Prevalence of iron deficiency anemia in Brazilian women of childbearing age: A systematic review with meta-analysis. *PeerJ.* 2022;10:e12959. DOI: 10.7717/peerj.12959
 40. Mutwiri LN, Kyallo F, Kiage B, Van der Schueren B, Matthys C. Can improved legume varieties optimize iron status in low- and middle-income countries? A systematic review. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1315-1324. DOI: 10.1093/advances/nmaa038
 41. Obbagy JE, English LK, Psota TL, Nadaud P, Johns K, Wong YP, *et al*. Types and amounts of complementary foods and beverages and micronutrient status: A systematic review. *USDA Nutr Evid Syst Rev.* 2019. DOI: 10.35816596
 42. Shah D, Sachdev HS, Gera T, De-Regil LM, Peña-Rosas JP. Fortification of staple foods with zinc for improving zinc status and other health outcomes in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD010697. DOI: 10.1002/14651858.CD010697.pub2
 43. Hare DJ, Braat S, Cardoso BR, Morgan C, Szymlek-Gay EA, Biggs BA. Health outcomes of iron supplementation and/or food fortification in iron-replete children aged 4-24 months: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2019;8(1):253. DOI: 10.1186/s13643-019-1185-3
 44. Imdad A, François M, Chen FF, Smith A, Tsistinas O, Tanner-Smith E, Das JK, Bhutta ZA. Optimal iron content in ready-to-use therapeutic foods for the treatment of severe acute malnutrition in community settings: A protocol for the systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(3):e057389. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057389
 45. Malik VS, Singh M, Pradhan P, Singal K, Agarwal A, Chauhan A, Sra H, Singh M. Role of environmental lead in the occurrence of anemia in Indian children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(25):37556-64. DOI: 10.1007/s11356-021-18199-3
 46. Skolmowska D, Głąbska D, Kołota A, Guzek D. Effectiveness of dietary interventions in prevention and treatment of iron-deficiency anemia in pregnant women: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2022;14(15):3023. DOI: 10.3390/nu14153023
 47. Assunção MC, Santos IS. Effect of food fortification with iron on childhood anemia: A review study. *Cad Saude Publica.* 2007;23(2):269-81. DOI: 10.1590/s0102-311x2007000200003
 48. Best C, Neufingerl N, Del Rosso JM, Transler C, van den Briel T, Osendarp S. Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review. *Nutr Rev.* 2011;69(4):186-204. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00378.x
 49. Dewey KG, Adu-Afaruwah S. Systematic review of the efficacy and effectiveness of complementary feeding interventions in developing countries. *Matern Child Nutr.* 2008;4(Suppl 1):24-85. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2007.00124.x
 50. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: A systematic review. *Nutr Rev.* 2015;73(11):780-95. DOI: 10.1093/nutrit/nuv037
 51. Athe R, Rao MV, Nair KM. Impact of iron-fortified foods on Hb concentration in children (<10 years): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Public Health Nutr.* 2014;17(3):579-86. DOI: 10.1017/S1368980013000062
 52. Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Fairweather-Tait SJ. Effect of iron intake on iron status: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(4):768-80. DOI: 10.3945/ajcn.112.040626
 53. Diniz Largueza CB, Mocellin MC, Nunes JC, Ribas SA. Effect of intake of iron-fortified milk on levels of

- ferritin and hemoglobin in preschoolers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:1-11. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.01.001
54. Guo H, Li W, Mei Y, Zeng J. Meta-analysis of condiments fortified with sodium iron ethylenediaminetetraacetate on the prevention and treatment of anemia. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2014;43(6):998-1003.
 55. Waller AW, Andrade JE, Mejia LA. Performance factors influencing efficacy and effectiveness of iron fortification programs of condiments for improving anemia prevalence and iron status in populations: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(2):275. DOI: 10.3390/nu12020275
 56. Field MS, Mithra P, Estevez D, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(7):CD011302. DOI: 10.1002/14651858.CD011302.pub2
 57. da Silva Lopes K, Yamaji N, Rahman MO, Suto M, Takemoto Y, Garcia-Casal MN, Ota E. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(9):CD013092. DOI: 10.1002/14651858.CD013092.pub2
 58. Dewey KG, Yang Z, Boy E. Systematic review and meta-analysis of home fortification of complementary foods. *Matern Child Nutr*. 2009;5(4):283-321. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2009.00190.x
 59. Salam RA, MacPhail C, Das JK, Bhutta ZA. Effectiveness of micronutrient powders (MNP) in women and children. *BMC Public Health*. 2013;(Suppl 3):S22. DOI: 10.1186/1471-2458-13-S3-S22
 60. Pratt O. A review of the strategies used to reduce the prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in infants aged 6–36 months. *Nutr Bull*. 2015;40(4):257-67. DOI: 10.1111/nbu.12165
 61. Das JK, Kumar R, Salam RA, Bhutta ZA. Systematic review of zinc fortification trials. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(Suppl 1):44-56. DOI: 10.1159/000348262
 62. Finkelstein JL, Fothergill A, Hackl LS, Haas JD, Mehta S. Iron biofortification interventions to improve iron status and functional outcomes. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(2):197-207. DOI: 10.1017/S0029665118002801
 63. Tablante EC, Pachón H, Guetterman HM, Finkelstein JL. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(7):CD012150. DOI: 10.1002/14651858.CD012150.pub2
 64. Das JK, Salam RA, Mahmood SB, Moin A, Kumar R, Mukhtar K, et al. Food fortification with multiple micronutrients: Impact on health outcomes in general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(12):CD011400. DOI: 10.1002/14651858.CD011400.pub2
 65. Field MS, Mithra P, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron and other micronutrients for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(1):CD011302. DOI: 10.1002/14651858.CD011302.pub3
 66. Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gwirtz JA, Pasricha SR. Fortification of maize flour with iron for controlling anaemia and iron deficiency in populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(12):CD010187. DOI: 10.1002/14651858.CD010187.pub2
 67. Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: Systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):309-24. DOI: 10.3945/ajcn.111.031500
 68. Huo JS, Yin JY, Sun J, Huang J, Lu ZX, Regina MP, et al. Effect of NaFeEDTA-fortified soy sauce on anemia prevalence in China: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Environ Sci*. 2015;28(11):788-98. DOI: 10.3967/bes2015.110
 69. Peña-Rosas JP, Mithra P, Unnikrishnan B, Kumar N, De-Regil LM, Nair NS. Fortification of rice with vitamins and minerals for addressing micronutrient malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(10):CD009902. DOI: 10.1002/14651858.CD009902
 70. Ramírez-Luzuriaga MJ, Larson LM, Mannar V, Martorell R. Impact of double-fortified salt with iron and iodine on hemoglobin, anemia, and iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2018;9(3):207-18. DOI: 10.1093/advances/nmy008
 71. Sadighi J, Nedjat S, Rostami R. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide. *Public Health Nutr*. 2019;22(18):3465-84. DOI: 10.1017/S1368980019002179
 72. Hess S, Tecklenburg L, Eichler K. Micronutrient fortified condiments and noodles to reduce anemia in children and adults: A literature review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(2):88. DOI: 10.3390/nu8020088
 73. Yadav K, Goel AD, Yadav V, Upadhyay RP, Palepu S, Pandav CS. Meta-analysis of efficacy of iron and iodine fortified salt in improving iron nutrition status. *Indian J Public Health*. 2019;63(1):58-64. DOI: 10.4103/ijph.IJPH_346_18
 74. Eichler K, Wieser S, Rüttemann I, Brügger U. Effects of micronutrient fortified milk and cereal food for infants and children: A systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12:506. DOI: 10.1186/1471-2458-12-506
 75. Matsuyama M, Harb T, David M, Davies PS, Hill RJ. Effect of fortified milk on growth and nutritional status in young children: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2017;20(7):1214-25. DOI: 10.1017/S1368980016003189
 76. Xu J, Li Y, Huo J, Sun J, Huang J. Supplementing fortified soybean powder reduced anemia in infants and young children aged 6–24 months. *Nutr Res*. 2019;63:21-33. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.12.006
 77. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta AZA. Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):289. DOI: 10.3390/nu12020289
 78. Csölle I, Felső R, Szabó É, Metzendorf MI, Schwingshackl L, Ferenci T, Lohner S. Health outcomes associated with micronutrient-fortified complementary foods in infants and young children aged 6–23 months: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(6):533-44. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00147-X
 79. Aaron GJ, Dror DK, Yang Z. Multiple-micronutrient fortified non-dairy beverage interventions reduce the risk of anemia and iron deficiency in school-aged children in low-middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(5):3847-68. DOI: 10.3390/nu7053847
 80. Eichler K, Hess S, Twerenbold C, Sabatier M, Meier F, Wieser S. Health effects of micronutrient fortified dairy products and cereal food for children and adolescents: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210899. DOI: 10.1371/journal.pone.0210899
 81. Larson LM, Cyriac S, Djimeu EW, Mbuya MNN, Neufeld LM. Can double fortification of salt with iron and iodine reduce anemia, iron deficiency anemia, iron deficiency, iodine deficiency, and functional outcomes? Evidence of efficacy, effectiveness, and safety. *J Nutr*. 2021;151(Suppl 1):15S-28S. DOI: 10.1093/jn/nxaa192
 82. Baxter JB, Carducci B, Kamali M, Zlotkin SH, Bhutta ZA. Fortification of salt with iron and iodine versus fortification of salt with iodine alone for improving iron and iodine status. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;(4):CD013463. DOI: 10.1002/14651858.CD013463.pub2
 83. Jalal CS, De-Regil LM, Pike V, Mithra P. Fortification of condiments and seasonings with iron for preventing anaemia and improving health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;(9):CD009604. DOI: 10.1002/14651858.CD009604.pub2
 84. Harvard Kennedy School [Internet]. Tewes-Gradi C, Gilbert R, Nelson J. Fortifying food markets: Unlocking the potential of food fortification partnerships to improve nutrition. The CR Initiative at the Harvard Kennedy School. 2023. Disponible en: <https://www.hks.harvard.edu/sites/default/files/2023-10/fortifying-food-markets-1.pdf>
 85. Detzel P, Wieser S. Food fortification for addressing iron deficiency in Filipino children: Benefits and cost-effectiveness. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 2):35-42. DOI: 10.1159/000375144
 86. United Nations Children's Fund (UNICEF) [Internet]. Large-scale food fortification for the prevention of micronutrient deficiencies in children, women and communities: Guidance note. UNICEF; 2023. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/151001/file/Large-scale%20food%20fortification%20for%20the%20prevention%20of%20micronutrient%20deficiencies%20in%20children,%20women%20and%20communities.pdf>
 87. Sanabria HA, Tarqui-Mamani CB, Arias J, Lam NM. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. *En Fac Med*. 2013;74(3):175-80.
 88. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) [Internet]. Consumo per cápita de los principales alimentos 2008-2009. Dirección Técnica de Demografía e Indicadores Sociales. Encuesta Nacional de Presupuestos Familiares (ENAPREF). INEI; 2012. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1028/Libro.pdf
 89. Gobierno del Perú [Internet]. Importancia del arroz fortificado. Gobierno del Perú; s.f. Disponible en: <https://www.gob.pe/69891-importancia-del-arroz-fortificado>
 90. Astete Robilliard L. Oportunidades para la fortificación del arroz en el Perú. Informe presentado al Programa Mundial de Alimentos; Noviembre 2017.
 91. División de Nutrición, Programa Mundial de Alimentos [Internet]. Aprovechar las fuerzas del mercado para combatir la anemia mediante la fortificación del arroz en Perú: Estudio de caso y lecciones aprendidas. Programa Mundial de Alimentos; 2022 Jul. Disponible en: https://docs.wfp.org/api/documents/WFP-0000141607/download/?_ga=2.60890923.665821358.1714676040-780505324.1712591765
 92. Ministerio de Salud [Internet]. Resolución Ministerial N.º 745-2018/MINSA: Aprobar 3 fichas de homolo-

gación de "Arroz fortificado grado extra", "Arroz fortificado grado superior" y "Arroz fortificado grado corriente". Ministerio de Salud del Perú; 2018 Ago 15. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/183277-745-2018-minsa>

93. Gobierno del Perú [Internet]. Decreto Supremo N° 008-2024-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 31348, Ley que propone el enriquecimiento del arroz en el Perú. El Peruano; 2024. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2284814-8>

94. Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr.* 2004;134(10):2678–84. DOI: 10.1093/jn/134.10.2678.

Protección financiera en salud en los países de América del Sur, 2000-2022

Financial protection in health in South American countries, 2000-2022

Jesús Percy Bonilla Yaranga^{1,a}, Miguel Armando Zúñiga Olivares^{2,b}

¹ Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú.

² Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil.

^a Médico especialista en ginecoobstetricia

^b Médico especialista en gestión en salud

An Fac med. 2025;86(1):105-112./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30098>

Correspondencia:

Jesús Percy Bonilla Yaranga
jby1805@hotmail.com

Recibido: 4 de febrero 2025

Aprobado: 12 de marzo 2025

Publicación en línea: 28 de marzo 2025

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

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de autoría: JPB: concepción y diseño del trabajo, recolección y obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final. MAZO: recolección y obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final. JPB y MAZO asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

Citar como: Bonilla J, Zúñiga M. Protección financiera en salud en los países de América del Sur, 2000-2022. An Fac med. 2025;86(1):105-112. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v86i1.30098>

Resumen

La protección financiera en salud es un compromiso de los estados para garantizar a sus ciudadanos el acceso equitativo a servicios de salud de calidad, evitando que el gasto de bolsillo en salud genere desequilibrios financieros en los hogares y los exponga a gastos catastróficos o empobrecedores. En Sudamérica, las reformas sanitarias de los últimos 40 años, condicionadas por la voluntad política de sus gobernantes, promovieron cambios en la organización y el financiamiento de sus sistemas de salud; sin embargo, estas han sido insuficientes, ya que la mayoría de los sistemas continúan siendo segmentados, fragmentados y subfinanciados, lo que les impide garantizar una protección financiera efectiva. Así, persiste el incumplimiento de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, de aumentar el gasto público en salud por encima del 6% del producto bruto interno y disminuir el gasto de bolsillo por debajo del 20% del gasto total en salud.

Palabras clave: Protección Contra Riesgos Financieros; Financiación de la Atención de la Salud; Gastos en Salud; Gasto Público en Salud; América del Sur (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Financial protection in health is a commitment by states to ensure their citizens equitable access to quality health services, Avoiding that health care out-of-pocket spending creates financial imbalances in households and exposes them to catastrophic or impoverishing expenditures. In South America, the health reforms of the last 40 years, conditioned by the political will of their rulers, promoted changes in the organization and financing of their health systems; however, these have been insufficient, as most systems continue to be segmented, fragmented and underfunded, preventing them from ensuring effective financial protection. Thus, the recommendations of the World Health Organization to increase public spending on health above 6% of gross domestic product and reduce out-of-pocket spending below 20% of total health expenditure continue to be ignored.

Keywords: Financial Risk Protection; Healthcare Financing; Health Expenditures; Public Expenditures on Health; South America (source: MeSH NLM).

INTRODUCCION

Uno de los objetivos de los sistemas de salud es la protección financiera de su población; significa que todas las personas puedan acceder a los servicios de salud, sin sufrir dificultades económicas, garantizada por la eliminación de obstáculos económicos en el acceso a los servicios de salud, y cuando los pagos de bolsillo no generen dificultades económicas en los hogares ⁽¹⁾.

Cuando un sistema de salud tiene una baja protección financiera, es inevitable el gasto de bolsillo en salud (GBS). El GBS es uno de los principales determinantes de inequidad, es una barrera de acceso a los servicios de salud, y una indeseable forma de financiar la salud; refleja la ausencia de protección financiera sobre determinados grupos poblacionales que son vulnerables a generar gastos catastróficos (GCS) o gastos empobrecedores en salud (GES) ⁽²⁾.

El GBS se refiere al gasto directo que un hogar incurre en el momento en que uno de sus miembros recibe atención de salud. El GBS incluye los pagos de los hogares sin reembolsos, los copagos de seguros y los pagos informales en salud ⁽³⁾. El gasto es catastrófico cuando el GBS de un hogar es tan alto en comparación con lo que puede pagar, renunciando al uso de otros bienes y servicios esenciales; mientras que el gasto es empobrecedor cuando el GBS empuja a un hogar a cruzar la línea de pobreza ⁽⁴⁾.

El 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) destacó la necesidad de mejorar el financiamiento de los sistemas de salud, con la finalidad de garantizar una adecuada protección financiera y evitar la dependencia del GBS ⁽⁵⁾. Del mismo modo, el 2014, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), al definir sus cuatro líneas estratégicas para alcanzar el acceso universal en salud, enfatizó la necesidad del uso eficiente del financiamiento de la salud, e instó a los estados a “eliminar el pago directo por los servicios de salud” ⁽⁶⁾.

El 2015, la ONU con la participación de 192 estados, acordó impulsar los Objetivos de Desarrollo Sostenible, entre los cuales destaca la Meta 3.8: “Lograr la cobertura sanitaria universal, incluida la protección contra los riesgos financieros [...]” ⁽⁷⁾.

Según la OMS, un GBS por encima del 20% expone a los hogares a un desequilibrio financiero ⁽⁵⁾. Del mismo modo, señala que el gasto público en salud (GPS) mayor al 6% del PBI, podría garantizar una protección financiera adecuada, evitando que el GBS pueda conllevar a los hogares a generar GCS y mayor pobreza ⁽⁸⁾.

El presente artículo se analiza críticamente los esfuerzos de los países de Sudamérica para mejorar la protección financiera en salud, considerando las condiciones políticas y económicas que han influido en sus resultados, con énfasis en la evolución del GBS. En ese sentido, se analiza la dinámica del gasto en salud de Argentina, Bolivia, Brasil Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, y Uruguay excepto Venezuela, Guyana y Surinam, evaluando su situación inicial en el 2000 y el progreso alcanzado hasta el 2022.

DESARROLLO DEL TEMA

Los indicadores económicos y la protección financiera en Sudamérica

América Latina y el Caribe durante las últimas décadas, incrementó los recursos económicos para la salud; contribuyendo a que en el periodo 2000-2017, mejoraran varios indicadores económicos y sanitarios, como el gasto público en salud (GPS) que alcanzó el 3.76% del PBI ⁽⁹⁾, la esperanza de vida al nacer que aumentó en 4 años (74,5 años), la mortalidad infantil que disminuyó en 35% (15,7 por 1000 nacidos vivos), y la mortalidad materna que disminuyó en 26% (83 por 100 000 nacidos vivos) ⁽¹⁰⁾. En ese mismo periodo, en los países de la OCDE el GPS alcanzó el 6,6% del PBI, la esperanza de vida llegó a 83,3 años ⁽⁹⁾, la tasa de mortalidad infantil se registró en 6,26 por 1000 nacidos vivos ⁽¹¹⁾, y la razón de muerte materna disminuyó hasta 9,6 por 100 000 nacidos vivos ⁽¹²⁾; estos datos expresan una marcada brecha económica y sanitaria entre ambas sociedades.

Marcela Peticara comenta que las características del rol del Estado en estructurar la cobertura sanitaria, sobre todo en cuanto al origen e integración de los fondos y su distribución, determina diferentes niveles de protección ⁽¹³⁾.

Camilo Cid comenta que el financiamiento deficiente podría resolverse si se

recurre a otras fuentes como una mayor recaudación tributaria, impuestos específicos en salud y mayor eficiencia en el gasto público ⁽¹⁴⁾.

Ayala-Beas y Rodríguez, resaltan la importancia del gasto público en salud, sobre todo porque mejora los indicadores sanitarios como la mortalidad infantil y la esperanza de vida, mientras que el gasto privado en salud presenta un efecto positivo solo sobre este último ⁽¹⁰⁾.

A continuación, se discutirá la situación de los países de América del Sur, agrupados en tres categorías según el nivel de GBS, ordenados de menor a mayor, como indicador del nivel de protección financiera en salud alcanzado durante periodo de estudio.

Grupo 1: Colombia y Uruguay

Colombia, previo a la reforma en salud de 1993, solo un 22% de la población estuvo cubierto por el sistema de la seguridad social, y un 40% por el sistema público; había un espectro del 25% que no tenía ningún grado de protección y el GBS representaba más del 40% ⁽¹⁵⁾.

La reforma de 1993 permitió a Colombia modificar la estructura organizativa del sistema de salud; estableció una afiliación obligatoria y mancomunó los fondos de los trabajadores con el subsidio estatal, en el Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA) ⁽¹⁶⁾; del mismo modo, implementó un sistema de copago por el servicio de salud en hospitales del nivel II y III, además del sistema “prepagado”, de afiliación voluntaria, destinando los fondos a las entidades promotoras de salud (EPS) ⁽¹⁶⁾.

El año 2017 la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES), reemplaza al FOSYGA, agilizando los pagos y reembolsos a las EPS, ya sea del régimen contributivo o del régimen subsidiado e inclusive directamente a las instituciones prestadoras de servicios de salud, ya sean estas públicas o privadas; los copagos continuaron siendo recaudadas por las EPS ⁽¹⁶⁾.

En el periodo de estudio, la macroeconomía colombiana ha destacado por un crecimiento económico importante, elevando en su PBI-PC hasta US\$18 788 (Tabla 1), incrementó el gasto per-cápita

Tabla 1. Producto interno bruto per cápita en dólares internacionales constantes de 2021 (PPA).

País	2000	2019	2020	2021	2022	% Var. 2022-2000
Uruguay	18 813	30 108	27 872	29 441	30 880	64,1
Chile	17 531	28 229	26 258	29 105	29 557	68,6
Argentina	22 281	26 630	23 877	26 300	27 628	24,0
Colombia	11 011	17 653	16 151	17 700	18 788	70,6
Brasil	14 005	18 019	17 328	18 076	18 554	32,5
Perú	7670	15 466	13 612	15 282	15 549	102,7
Paraguay	9999	15 321	14 992	15 406	15,259	52,6
Ecuador	9172	13 853	12 425	13 540	14 263	55,5
Bolivia	6146	9985	9001	9454	9682	57,5

Fuente: World Development Indicators- DataBank – World Bank Group. PPA: paridad de poder adquisitivo.

en salud (GPCS) en un 322,5% (Tabla 2), llegando al 2022 con un GPS del 5,6% del PBI. Este escenario económico, acompañado de una política continua en salud, le ha permitido a Colombia alcanzar un GBS de 14,4%, el más bajo de región Sudamericana ⁽¹⁷⁾; sin embargo, mantiene limitaciones en el acceso y se torna inequitativo entre los regímenes contributivos y subsidiados ⁽¹⁸⁾. El cambio de régimen del 2022 apuesta por cambios en el sistema de salud, y pretende ubicar al Estado como garante, financiador y supervisor, y a las EPS a un rol fundamentalmente operativo ⁽¹⁹⁾.

Uruguay es un país que ha mostrado fortaleza macroeconómica; entre el 2000 al 2022 su PBI-PC alcanzó los US\$30 880 (Tabla 1), además, su gasto per cápita en salud se elevó en 134,9% (Tabla 2), elevando su GPS hasta un 6,3% del PBI (Tabla 4), constituyendo la mayor inversión pública en salud en Sudamérica; esta fortaleza económica, le ha permitido enfrentar reformas en su sistema de salud, que previo a este proceso, su financiamiento tripartito (público, seguro social y privado) la describían como un sistema segmentado, carente de coordinación, con altos niveles de cobertura formal,

pero con un acceso muy limitado, discriminatorio, con problemas financieros en el sector privado, y un GBS de 25,2% ⁽²⁰⁾.

La reforma uruguaya se inició el año 2007 creando el Sistema Nacional Integrado de Salud, fue reformado de manera consistente, siendo aprobada por los usuarios; mancomunó los fondos en el FONASA como único ente recaudador, al que contribuyen los aportes obligatorios de la patronal, de los trabajadores formales, jubilados y pensionistas, además del Estado, que cubre la diferencia entre los ingresos y egresos del fondo. Una for-

Tabla 2. Gasto corriente en salud per cápita en dólares internacionales (PPA).

País	2000	2019	2020	2021	2022	% Var. 2022-2000
Chile	656	2384	2458	2829	3171	383,2
Argentina	1057	2335	2182	2419	2664	152,1
Uruguay	1093	2296	2133	2284	2568	134,9
Brasil	758	1502	1465	1623	1696	123,9
Colombia	378	1259	1351	1596	1599	322,5
Paraguay	417	1018	1082	1216	1247	198,8
Ecuador	194	923	916	984	989	409,1
Perú	215	702	779	950	942	337,1
Bolivia	148	618	657	734	831	462,7

Fuente: Global Health Expenditure Database- World Health Organization. PPA: paridad de poder adquisitivo.

taleza de la reforma, es que garantiza la misma cobertura en los servicios de salud públicos y privados ⁽²¹⁾.

Los diferentes gobiernos han mantenido este proceso con un adecuado financiamiento, brindando el mejor nivel de protección financiera en salud; por ello, uno de los éxitos del Estado uruguayo, ha sido la reducción constante del GBS, que el 2022 alcanzó el 16,30% del gasto corriente en salud (Tabla 5), siendo uno de los más bajos de la región Sudamericana.

Grupo 2: Bolivia, Argentina, Brasil y Perú

Bolivia, previo a la reforma sanitaria del 2019, tenía una débil rectoría y dificultades para superar la fragmentación y el financiamiento segmentado con diferentes planes de cobertura ⁽²²⁾, expresado en el carácter inequitativo, excluyente y discriminatorio; por ello, luego de las modificaciones constitucionales que le otorga a la salud la categoría de derecho humano fundamental, el año 2019 da nacimiento al Sistema Único de Salud (SUS) boliviano. El objetivo central del SUS boliviano fue la mancomunación de los recursos públicos y los riesgos, mejorando la eficiencia en el gasto, garantizando la cobertura de salud para el 50% de bolivianos excluidos por los seguros de salud existentes ⁽²³⁾.

Entre los años 2000-2022, Bolivia creció económicamente; aun así, se ubica como el país con el menor PBI-PC de la región sudamericana (Tabla 1). Es importante destacar que, previo al 2019, había cuadruplicado su GPCS (Tabla 2). Es evidente el esfuerzo del Estado boliviano en el financiamiento de la salud, que, poseyendo la economía más baja de la región sudamericana, el 2022 el financiamiento público alcanzó el 5,9% del PBI (Tabla 5), uno de los más altos de la región.

Estos cambios políticos y financieros del sistema de salud boliviano le han permitido mejorar su protección sanitaria financiera, conduciéndolo a alcanzar el año 2022 un GBS de 21,9% (Tabla 5), tan solo superado por Uruguay y Colombia.

Argentina financia su sistema de salud a través de tres sistemas de cobertura; el sector público aporta el 25%, producto de los impuestos nacionales y provinciales; el seguro social con más de 300 obras sociales, aporta el 33%, y el sector privado que da cobertura de acuerdo a la capacidad de pago, contribuye con el 38%. Esta estructura financiera genera inequidades, lo muestra muy segmentado, y es considerado como uno de los más fragmentados de Sudamérica. Cada provincia tiene autonomía en materia de salud y puede o no adherirse a los programas nacionales, que prácticamente derivan en 24 sistemas de salud ⁽²⁴⁾.

Tanus remarca que, a pesar que el promedio del gasto corriente sea uno de los más altos de la región Sudamericana y no padecer de desfinanciamiento, la inequidad se refleja en el perfil epidemiológico de las regiones “más beneficiadas económicamente versus las más desfavorecidas”, y añade que “el rol del Estado como órgano rector es imprescindible para garantizar el acceso a una salud de calidad, condición para superar la inequidad, la fragmentación y la poca eficiencia en el gasto” ⁽²⁵⁾.

El desarrollo macroeconómico argentino ha estado siempre dentro de los países que lideran la economía de la región Sudamericana, pero en los últimos años sufrió un proceso de desaceleración en comparación a los países de la región (Tabla 1), reflejándose en una tendencia descendente del gasto en salud (Tabla 3), y el GPS, que superaba el 6% del PBI, se redujo hasta 5,8% el 2022 (Tabla 4).

La crisis económica, incubada por las decisiones políticas de los gobiernos argentinos, determinó una retracción del PBI y el incremento de los costos sanitarios, tanto en el sector público como en el privado ⁽²⁶⁾, aunado al estancamiento en el financiamiento de la salud, y un sistema prepago que incrementó el copago, explicaría la reversión de la tendencia de

Tabla 3. Gasto corriente en salud como porcentaje del producto bruto interno.

País	2000	2019	2020	2021	2022	% Var. 2022-2000
Chile	7,0	9,3	9,7	9,7	10,1	43,7
Argentina	8,2	10,2	10,5	10,0	9,9	20,0
Brasil	8,3	9,6	9,6	9,6	9,1	9,7
Uruguay	9,2	9,2	9,1	8,9	8,9	-2,5
Bolivia	4,4	6,9	8,0	8,2	8,4	91,8
Paraguay	6,0	7,2	7,7	8,0	7,7	28,6
Colombia	5,6	7,8	8,7	9,0	7,6	34,4
Ecuador	3,5	7,8	8,7	8,2	7,5	116,4
Perú	4,4	5,1	6,4	6,7	6,1	38,0

Fuente: Global Health Expenditure Database- World Health Organization.

Tabla 4. Gasto corriente público en salud como porcentaje del producto bruto interno.

País	2000	2019	2020	2021	2022	% Var. 2022-2000
Uruguay	3,8	6,2	6,5	6,5	6,3	65,9
Bolivia	2,4	4,9	5,8	5,9	5,9	142,1
Argentina	4,5	6,2	6,7	6,1	5,8	28,0
Colombia	4,2	5,4	6,2	6,5	5,3	27,0
Chile	2,5	4,8	5,5	5,2	5,1	102,5
Ecuador	1,0	4,9	5,3	5,2	4,6	357,9
Brasil	3,5	3,9	4,2	4,3	4,1	18,3
Paraguay	2,3	3,3	4,1	4,5	4,1	75,7
Perú	2,3	3,2	4,4	4,5	3,9	67,1

Fuente: Global Health Expenditure Database- World Health Organization.

disminuir el GBS, pues el 2022 aumentó hasta 26,4% (Tabla 5).

Actualmente, el escenario de la salud argentina es de incertidumbre, la crisis económica y el desfinanciamiento del sistema público de salud amenaza con debilitar aún más la protección financiera en salud.

Brasil, en la Constitución Federal de 1988, establece la salud como derecho social universal, enfatizando la responsabilidad del Estado, creando el Sistema Único de Salud (SUS) considerada por la

OPS como uno de los proyectos políticos más ambiciosos de inclusión social en el mundo ⁽²⁷⁾.

Su estructura se basa en dos subsistemas, el público universal financiado con recursos públicos y las contribuciones sociales, en la que los tres niveles de gobierno —federal, estadual y local— participan en la financiación y el funcionamiento del SUS, y está organizado en una red vinculada, regionalizada, jerárquica y descentralizada, a la que pueden acceder todos los brasileños, y un sistema privado complementario exclusivo, financiado por los usuarios, empresas e indirecta-

mente por el Estado, al que acceden solo sus contribuyentes ⁽²⁸⁾.

En lo que va del siglo, Brasil tuvo un crecimiento del PBI-PC moderado, con un incremento durante la primera década y una disminución del crecimiento luego del 2013 (Tabla 1). El impulso del SUS brasileño, se acompañó de mejoras económicas en el financiamiento de la salud desde el Estado, pero el declive financiero comienza luego del 2015, año que coincide con el cambio del régimen político, que replegó las responsabilida-

Tabla 5. Gasto de bolsillo en salud como porcentaje del gasto corriente en salud.

País	2000	2019	2020	2021	2022	% Var. 2022-2000
Paraguay	49,1	42,0	37,9	35,9	38,9	-20,7
Chile	42,8	32,3	29,0	32,6	35,5	-17,2
Ecuador	63,6	30,9	31,7	30,7	32,5	-48,9
Brasil	36,6	24,9	26,1	25,3	27,4	-25,2
Perú	40,3	28,3	22,5	25,1	27,0	-33,0
Argentina	29,1	23,9	21,8	24,9	26,4	-9,3
Bolivia	33,5	24,0	20,9	22,7	21,9	-34,7
Uruguay	25,2	15,5	16,7	15,8	16,3	-35,1
Colombia	13,7	14,7	14,5	13,7	14,4	4,9

Fuente: Global Health Expenditure Database- World Health Organization.

des sociales del Estado, evidenciado por el congelamiento del gasto público en salud, que el 2022 alcanzó el 4,1% del PBI (Tabla 4); pero como contraparte, el sector privado aumentó su hegemonía en el mercado de la salud brasileña, superando el 50% del gasto corriente en salud⁽¹⁷⁾ (28). Esta situación es reconocida por el Instituto Español de Comercio Exterior con sede en Brasil, que reporta un crecimiento de los seguros privados, pues del 20,5% de la población brasileña pertenecientes a los seguros privados el 2020, pasó a un 25,4% el 2022⁽²⁹⁾.

En este escenario, Brasil el año 2022 alcanzó un GBS de 27,4% (Tabla 5); situación complicada que lo ubica en un escenario de inestabilidad en la protección financiera de la salud, si comparamos con la cifra pre-pandémica, que la OMS registró en 24,9%⁽¹⁷⁾.

Perú inicia los cambios reformistas en salud el año 2001, con la creación del Seguro Integral de Salud (SIS), que en la actualidad se ha convertido en el principal asegurador público, dando cobertura a ciudadanos que no tenían un seguro en salud, contribuyendo a brindar un aseguramiento cercano al 100% a través del Decreto de Urgencia N° 017-2019.

Como en la mayoría de países sudamericanos, su sistema de salud posee una débil rectoría; posee un financiamiento tripartito (tesoro público, aporte de trabajadores y gasto privado), tiene una gestión sectorial con muy escasa coordinación, y los recursos económicos son administrados por cuatro ministerios, además del sector privado, sin un criterio integrador, describiendo la segmentación y fragmentación del sistema de salud.

El sector privado se financia por el aporte voluntario de sus afiliados, además del desvío voluntario de fondos de los trabajadores formales que pertenecen a ESSALUD, y que deciden dividir el 9% del aporte al seguro de salud, distribuyendo 2.25% hacia una EPS para cubrir las patologías contempladas en el “plan esencial de aseguramiento en salud”, y 6,75% para ESSALUD que dará cobertura a la patología de alta complejidad⁽³⁰⁾.

El caso peruano, visto desde la macroeconomía, ha tenido un crecimiento sostenido, el mayor en proporción de la región sudamericana, pero que en cifras representa cerca del 50% del PBI-PC chileno o uruguayo (Tabla 1); sin embargo, esta proporción del crecimiento económico no se ha traducido en inversiones sociales como la salud, ubicando al Perú en la zaga del gasto público en salud, que el año 2022 alcanzó solo el 3,9% del PBI (Tabla 4), lejos del 6% recomendado por la OMS.

A pesar de ello, los cambios en el sistema de salud peruano, permitieron reducir el GBS que el 2022 alcanzó un 27%⁽¹⁷⁾. Este resultado probablemente sea multifactorial. Petrer y Jiménez sostiene que el aseguramiento al SIS de la población pobre, disminuye los riesgos de generar GBS⁽³¹⁾. Asimismo, Zavala-Curzo demostró que la disminución del GBS estuvo asociado al incremento de la cobertura sanitaria, pero sobre todo a la presencia del SIS como el asegurador público más importante; del mismo modo, concluyó que los hogares asegurados tienen menor riesgo de generar GCS y GES; sin embargo, de todos los grupos de asegurados, los que pertenecen al SIS poseen un mayor riesgo de generar GCS, de empobrecer o de profundizar su pobreza⁽³²⁾.

Grupo 3: Chile, Ecuador y Paraguay

Chile, con los cambios en el régimen político y económico de los años 70, varió la estructura del sistema de salud y su financiamiento, alentando la segmentación y la inequidad⁽³³⁾; luego de 1980, la salud chilena implementó dos administradoras de fondos de salud, el FONASA y las ISAPRES. El Fondo Nacional de Salud (FONASA), administra los fondos del Estado destinado a los pobres, además del aporte de los jubilados y trabajadores formales que optan pertenecer al FONASA; en cambio, las ISAPRES administran el aporte privado voluntario, así como el aporte de trabajadores asalariados de ingresos elevados que optan por pertenecer al seguro privado⁽³⁴⁾.

Chile es uno de los países que posee una macroeconomía fuerte; tiene un PBI per cápita de las mayores de la región sudamericana (Tabla 1), que durante los

primeros 22 años del presente siglo, el gasto per-cápita en salud, ha crecido en 383,2%, alcanzando el 2022, un gasto corriente de 10,1% del PBI; sin embargo, el gasto público solo llega al 5,1% del PBI (Tablas 2,3 y 4), demostrando que cerca del 50% del gasto en salud, tiene un origen privado, ubicando al país sureño en un tercil intermedio de los países sudamericanos en el financiamiento público de salud, y dado que las aseguradoras públicas y privadas obligaban al aporte del copago⁽³⁵⁾, muestran a Chile como uno de los países sudamericanos, que tiene un GBS muy elevado, alcanzando el 2022 un 35.5% de GBS (Tabla 5).

El actual gobierno anuló el copago para los afiliados del FONASA⁽³⁶⁾. Este cambio en el financiamiento de la salud de los chilenos, y el fallo de la Corte Suprema que reconoce una deuda de las ISAPRES con sus afiliados por más de 1,2 millones de dólares, viene generando una migración de los afiliados del ISAPRES hacia el FONASA, lo que probablemente genere un empoderamiento del sector público en la cobertura sanitaria de los chilenos y podría promover una mejor protección financiera los próximos años.

Ecuador inicia su reforma sanitaria impulsado por la Constitución Política del año 2008, cuyo objetivo fue alcanzar la integralidad, universalidad y gratuidad de sus servicios de salud. El avance en la mejora del financiamiento público en salud, la designación de la Autoridad Sanitaria Nacional como ente rector del sistema de salud y la conformación de la Red Pública Integral de Salud, tiene como contraparte al aún segmentado y fragmentado sistema de salud. Mena y Casali manifiestan que el financiamiento de diferentes segmentos poblacionales expresan la segmentación del Sistema de Salud ecuatoriano y, añadido a la coexistencia de diversas instituciones prestadoras de servicios de salud entre públicas y privadas, mantienen una fragmentación difícil de superar⁽³⁷⁾.

En lo que va del siglo XXI, la economía ecuatoriana ha crecido moderadamente, incrementando su PBI-PC en un 55,5% (Tabla 1), situación que le ha permitido elevar su GPCS en 409,1% (Tabla 2), al 2022 alcanzó su gasto co-

riente en salud hasta un 7,5% del PBI; y el GPS que el año 2000 llegaba al 1% del PBI, el 2022 se elevó hasta 4,6% (Tablas 4 y 5). Este incremento del gasto público en salud muestra al Estado ecuatoriano con un interés de mejorar la protección financiera en salud.

Las mejoras en el financiamiento público de la salud, junto a los cambios políticos del sistema de salud, ha permitido que Ecuador disminuya su GBS en 31 puntos, llegando al 2022 con 32,5% de GBS (Tabla 5), cifra lejana al 20% planteado por la OMS.

Paraguay posee un sistema de salud creado por Ley en 1996; se proponía “prestar atención de salud a todas las personas de manera equitativa, oportuna, eficiente, sin discriminación” además de promover la coordinación intra e intersectorial, descentraliza, y mejorando el rendimiento de los recursos”; sin embargo, luego de 10 años del proceso de reforma, no se obtuvieron los resultados esperados, y el sistema de salud continúa altamente segmentado y fragmentado ⁽³⁸⁾. Durante ese proceso, el financiamiento estaba compuesto fundamentalmente por el GBS que representaba más del 60% ⁽¹⁷⁾

En lo que va del presente siglo, Paraguay ha crecido económicamente como casi todos los países de Sudamérica (Tabla 1), elevó su GPCS en 198,8%; sin embargo, su gasto corriente en salud se ha elevado tan solo en 1,7 puntos alcanzando el 2022 un 7,7% del PBI, del cual el 52,8% corresponde al GPS que en proporción del PBI representa el 4,1% ⁽¹⁷⁾.

Paraguay posee un sistema de salud con escasa rectoría, su financiamiento es mixto, entre los cuales el Ministerio de Salud administra los fondos del gobierno, cubriendo la atención de por lo menos el 75% de la población que no cuenta con un seguro; por su lado la seguridad social, y otros como el de las fuerzas armadas o policiales se financian por el aporte de los trabajadores, cuyos fondos son administrados de manera independiente por cada subsistema; por otro lado, los fondos del sector privado lo regentan los seguros privados ⁽³⁹⁾. En este escenario, el grado de protección financiera es limitado, pues aun teniendo un incremento del GPS de un 75,7% con respecto al año

2000, solo se redujo en 11 puntos, alcanzando un GBS de 38,9% (Tabla 5), indicador muy alto en comparación a sus pares de Sudamérica.

CONSIDERACIONES FINALES

La fortaleza macroeconómica no siempre se traduce en el fortalecimiento de los servicios de salud; para ello, en la distribución presupuestal, es fundamental la voluntad política de la clase dirigente de cada país.

Los países de Sudamérica, han realizado variados esfuerzos económicos para brindar protección financiera en salud a sus poblaciones; sin embargo, 7 de 9 países no lograron alcanzar las metas recomendadas por la OMS, como un GPS mayor al 6% del PBI o un GBS menor al 20% del gasto corriente en salud.

Varios países iniciaron los cambios en condiciones desfavorables, lo que incrementó la dificultad de alcanzar dichas metas; a pesar de un incremento cercano al 60%, el GPS continúa siendo bajo, con una media de 4,7% y un rango de 2,1% a 6,3%. Por otro lado, aunque el GBS se ha reducido en casi 30%, sigue siendo elevado, con una media de 26,5% y un rango que varía entre 14,4% y 38,9%.

Uno de los retos de los países sudamericanos durante los próximos años, debe ser que cada Estado asegure una protección sanitaria que garantice el acceso equitativo a los servicios de salud de su población, y que los hogares no se vean expuestos a la pobreza o a la profundización del mismo por generar gastos de bolsillo en salud. Para ello, es fundamental mejorar el financiamiento público de la salud, además de resolver problemas estructurales como la segmentación, la fragmentación y el modelo de atención de los sistemas de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, Banco Mundial. Informe de monitoreo mundial de la protección financiera en relación con la salud 2021 [Internet]. Ginebra: OMS, BM; 2022 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240040953>

2. Organización Mundial de la Salud, Banco Mundial. Monitoreo del progreso hacia la cobertura universal de salud a nivel nacional y global: marco de trabajo, medidas y metas [Internet]. Ginebra: OMS, BM; 2014 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/112827>
3. Xu K, Organización Mundial de la Salud. Distribución del gasto en salud y gastos catastróficos. Metodología [Internet]. Ginebra: OMS; 2005 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/85626>
4. Wagstaff A, et al. Progress on impoverishing health spending in 122 countries: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(2): p. e180-e192. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30486-2
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. La financiación de los sistemas de salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2010 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/44373>
6. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud [Internet]. Washington DC.: OPS; 2014 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-para-acceso-universal-salud-cobertura-universal-salud>
7. Organización de las Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible [Internet]. Nueva York: ONU; 2015 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://documents.un.org/doc/undoc/gen/n15/291/93/pdf/n1529193.pdf>
8. Organización Panamericana de la Salud. Gasto de bolsillo: cifras confiables para el monitoreo de la salud universal [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2023 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59295>
9. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, Banco Mundial. Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe [Internet]. París: OCDE; 2020 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/740f9640-es>
10. Ayala-Beas SR, Rodríguez Minaya YE. Gasto en salud y resultados en salud en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e13. DOI: 10.26633/RPSP.2023.136
11. Index Mundi. Miembros OCDE - Tasa de mortalidad [Internet]. 2020 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.indexmundi.com/es/datos/miembros-ocde/tasa-de-mortalidad>
12. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. OECD Dashboard on Gender Gaps [Internet]. 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.oecd.org/en/data/dashboards/gender-dashboard.html>
13. Peticará M. Incidencia de los gastos de bolsillo en salud en siete países latinoamericanos. *Serie Políticas Sociales* [Internet]. Santiago de Chile: CEPAL; 2008 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11362/6146>
14. Cid Pedraza C, Matus-López M, Báscolo E. Fiscal space for Health in the Americas: is economic growth sufficient? *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Aug 10;42:e86. DOI: 10.26633/RPSP.2018.86
15. Barón-Leguizamón G. Gasto Nacional en Salud de Colombia 1993-2003: Composición y Tendencias. *Rev. salud pública*. 2007;9(2):167-179. Disponible

- en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/96446>
16. Granger C, Ramos-Forero JE, Melo-Becerra LA, Silva-Samudio GT. Financiamiento del Sistema de Salud en Colombia: Fuentes y usos [Internet]. Borradores de Economía. 2023;1233:1-35 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. DOI: 10.32468/be.1233
 17. World Health Organization. Global Health Expenditure Database [Internet]. 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://apps.who.int/nha/database/Home/Index/en>
 18. Hernández M. Sistemas universales de protecciones sociales como alternativa a la Cobertura Universal en Salud (CUS). *Saúde em Debate*. 2019; 43 (spe5):29-43. DOI: 10.1590/0103-11042019S503
 19. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Proyecto de ley n° 312/2024C, por medio del cual se transforma el sistema de salud y se dictan otras disposiciones [Internet]. Bogotá: Congreso de la República; 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.camara.gov.co/reforma-a-la-salud-10>
 20. Fuentes G. El sistema de salud uruguayo en la post dictadura: análisis de la reforma del frente amplio y las condiciones que la hicieron posible. *Rev. Urug. Cienc. Polit.* 2010;19(1):119-142. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-499X2010000100005
 21. Centro de Estudios de la Realidad Económica y Social. Situación actual y propuestas para mejorar el Sistema de Salud de Uruguay [Internet]. Montevideo: CERES; 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: https://ceres.uy/admin/uploads/slides/archivo_1727729012.pdf
 22. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de cooperación de país. Estado plurinacional de Bolivia. La Paz: OPS; 2023 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-cooperacion-pais-estado-plurinacional-bolivia>
 23. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. El Nuevo Sistema Único de Salud Universal y Gratuito Bases técnicas y políticas [Internet]. La Paz: MINSALUD; 2018 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/379832848_El_Nuevo_Sistema_Unico_de_Salud_Universal_y_Gratuito_Bases_tecnicas_y_politicas
 24. Schettini D. Financiamiento de la salud pública en Argentina. En: Financiamiento de la Salud Pública en América Latina: estudios sobre Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú [Internet]. São Paulo: IRI-USP; 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. DOI: 10.11606/9788569229063
 25. Tanus P. Sistema de Salud Argentino: ¿su destrucción, o un nuevo sistema? *Revista Método*. 2024;9(1). DOI: 10.22529/me.2024.9(1)01
 26. Vacalebri F. Falta de control y desfinanciamiento en el sector de la salud [Internet]. Buenos Aires: Infobae; 2022 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.infobae.com/opinion/2022/11/18/falta-de-control-y-desfinanciamiento-en-el-sector-de-la-salud/>
 27. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Perfil de país - Brasil [Internet]. 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-brasil#determinants>
 28. Nishijima M. Financiamiento de la salud pública en Brasil. En: Financiamiento de la salud pública en América Latina: estudios sobre Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú [Internet]. São Paulo: IRI-USP; 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. DOI: 10.11606/9788569229063
 29. Jiménez Sánchez I. Oficina Económica y Comercial de España en Sao Paulo. Sanidad privada en Brasil [Internet]. São Paulo: ICEX España Exportación e Inversiones; 2023 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.icex.es/content/dam/es/icex/oficinas/107/documentos/2023/12/anexos/OD_Sanidad%20privada%20en%20Brasil%202023_REV.pdf
 30. Ministerio de Salud de Perú. Decreto Supremo n° 009-97-SA. Reglamento de la Ley de Modernización de la Seguridad Social en Salud [Internet]. Lima: Diario Oficial El Peruano; 1997 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://spij.minjus.gob.pe/spij-ext-web/#/detallenorma/H776002>
 31. Petrerá M, Jiménez E. Determinantes del gasto de bolsillo en salud de la población pobre atendida en servicios de salud públicos en Perú, 2010-2014. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42:e20. DOI: 10.26633/RPSP.2018.20
 32. Zavala-Curzo DF. Impacto del aseguramiento en salud en la economía de los hogares peruanos, 2010-2019. *Acta Médica Peruana*. 2023;40:91-103. DOI: 10.26633/RPSP.2018.20
 33. Muñoz G. Sistema público de salud en Chile: desafíos de reestructuración. *Salud Publica Mex*. 2024;66:718-725. DOI: 10.21149/15650
 34. Dus-Poiatti N. Financiamiento de la salud pública en Chile. En Financiamiento de la Salud Pública en América Latina [Internet]. São Paulo: IRI-USP; 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. doi: 10.11606/9788569229063
 35. Titelman D. Reformas al financiamiento del sistema de salud en Chile [Internet]. *Revista de la CEPAL*. 1999;69:181-194 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11362/12195>
 36. Fondo Nacional de Salud. Copago cero: la salud pública ya es gratuita para las personas que pertenecen a FONSA [Internet]. Santiago de Chile: FONASA; 2002 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/noticia/vigencia_copagocero
 37. Mena A, Casali P. Financiamiento del Sistema Nacional de Salud ecuatoriano para la cobertura universal [Internet]. Quito: OIT; 2024 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.ilo.org/sites/default/files/2024-08/wcms_817788.pdf
 38. Organización Panamericana de la Salud. Perfil del sistema de salud de Paraguay [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2008 [Fecha de acceso: 4 de enero de 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/18388>
 39. Mancuello JN, Cabral MS. Sistema de Salud de Paraguay. *Rev. Salud Pública Parag*. 2011;1(1):13-25. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/11/965939/13-25.pdf>

Instrucciones para los Autores (Actualización 2025)

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. Se publica 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 precedencia 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 con impacto global. 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>

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/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>

4. Aprobación del estudio por el comité de ética institucional donde se desarrolló la investigación o un comité de ética acreditado y perteneciente a la red nacional. Para estudios que analizan datos de dominio público, datos de personas codificadas, estudios bibliométricos,

revisiones sistemáticas, u otros que por riesgo mínimo no requieren de revisión y aprobación de un comité de ética, deberán presentar la constancia de exoneración emitida por dicho comité.

5. Consentimiento informado de paciente para la presentación de reportes de casos. Para menores de edad, o pacientes incapacitados, se debe contar con el consentimiento de los familiares o tutores según corresponda. Si el caso corresponde a un paciente fallecido, la autorización por el servicio correspondiente. Se recomienda seguir el siguiente modelo: <https://tinurl.com/BMJconsentimiento>

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 a 5; 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 no serán aceptados de manera inmediata si no se ajustan a la línea editorial, no cumplen los requerimientos estipulados en las instrucciones para autores, o muestran evidentes fallas metodológicas o faltas éticas; 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, publicación fragmentada, manipulación de datos, conflicto de interés no revelado, la fabricación de datos, la falsificación de datos, incorrección de citas bibliográficas (no citar las importantes, autocitación), manipulación de imágenes, no declarar el uso de inteligencia artificial. Las faltas éticas y mala conducta en publicaciones, también pueden ser identificadas por los lectores, para lo cual se debe argumentar y brindar información sobre el hecho mediante una carta al editor dirigida a la revista.

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 y garantizar la integridad científica con la adecuada interpretación. Se recomienda a los autores que antes del envío de sus artículos, se procese el manuscrito en un software de detección de similitud. No se aceptarán artículos que sobrepasen el 20% de similitud respecto a otras publicaciones; de ser así, el manuscrito será rechazado automáticamente. En casos excepcionales, y según el tipo de artículo, el comité editorial evaluará un porcentaje mayor, garantizando la originalidad del manuscrito.

Política de retracciones y correcciones

En concordancia con los lineamientos y directrices de Comité Internacional de Ética en las Publicaciones Científicas: <https://publicationethics.org/guidance/guideline/retraction-guidelines>, AFM retractará artículos publicados en la revista cuando se detecten faltas éticas de publicación como: publicación redundante, plagio, manipulación en el proceso de revisión por pares, reutilización de material o datos sin autorización, violación de derechos

de autor, investigación poco ética, conflictos de interés no declarados, entre otros. El objetivo de la retractación es garantizar la integridad de lo publicado.

La retractación es un mecanismo de alerta a los lectores e investigadores sobre artículos publicados donde se evidenció manipulación de datos, metodología defectuosa o aspectos éticos vulnerados, cuyos hallazgos y conclusiones no son confiables, que pueden suceder por error honesto o mala conducta en investigación. Las correcciones constituyen notificaciones ante la detección de un error significativo en el artículo; se corregirá el artículo publicado, con una nota final con el aviso de corrección respecto a la versión original.

Para el procedimiento de retractación, el Director de la revista informará a los lectores de manera inmediata a la detección de la falta identificada, en el siguiente número, el manejo del Comité Editorial sobre el caso, con la consecuente información de los motivos de retractación del artículo luego de la verificación y convencimiento de que la publicación es defectuosa o se han vulnerado aspectos éticos. Asimismo, se reemplazará el archivo PDF publicado, con el rótulo de "retractado", tanto en la web de la revista, como en las múltiples bases de datos donde se encuentra indizada. El manejo del caso hacia los autores, corresponderá a lo previamente señalado respecto a las medidas recomendadas ante la detección de faltas éticas en publicación.

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 y a la Declaración de Helsinki: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>. 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, ejecución, y registro del ensayo clínico en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos: <https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/>. 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 utilización 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://veterinaria.unmsm.edu.pe/ceba.html> 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 disponibles en EQUATOR Network:

-Ensayos controlados aleatorizados, CONSORT: <https://www.equator-network.org/>

[reporting-guidelines/consort/](https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/)

-Revisiones sistemáticas y meta-análisis, PRISMA: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

-Pruebas diagnósticas, STARD: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>

-Estudios observacionales, STROBE: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>

-Estudios cualitativos, SRQR: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>

-Evaluaciones económicas, CHEERS: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cheers/>

-Reporte de casos, CARE: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>

-Guías de práctica clínica, AGREE: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/the-agree-reporting-checklist-a-tool-to-improve-reporting-of-clinical-practice-guidelines/>

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 Research 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 (IA) en la redacción de artículos científicos, en la revisión por pares, y como herramienta para los editores, sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Ética en las Publicaciones Científicas (COPE: <https://publicationethics.org/guidance/cope-position/authorship-and-ai-tools>), la Asociación Mundial de Editores Médicos (WAME: <https://www.wame.org/page2.php?id=106>), y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE: https://www.icmje.org/news-and-editorials/icmje-recommendations_annotated_jan25.pdf).

AFM en el marco de su gestión editorial, reconoce la necesidad de uso y la regulación de la IA en redacción científica y publicación de artículos, en el contexto del panorama tecnológico actual, recomendando su uso de manera ética y transparente por los autores, revisores y editores; los autores humanos deben aceptar la responsabilidad por la precisión e integridad del manuscrito que se envía a la revista.

AFM solicita a los autores la declaración de uso de IA. Asimismo, respecto al uso de IA en publicaciones científicas, las siguientes consideraciones muestran la posición de la revista durante el proceso editorial:

- No aceptar como autor a la IA, ya que no cumplen los requisitos de autoría de no asumir la responsabilidad de sus contenidos en relación a la exactitud, originalidad, e integridad del artículo presentado; asimismo, no pueden afirmar la presencia o ausencia de conflictos de interés
- Los autores deben asumir la responsabilidad íntegra de la generación de contenidos, incluso de aquellas partes producidas por IA, y por lo tanto son responsables de cualquier incumplimiento de la ética de publicación

- Proponemos el uso de la IA, siempre que se declare las circunstancias y partes del artículo, de manera responsable, con la finalidad de mantener la integridad de lo publicado y del pensamiento crítico de los autores, con la advertencia que lo generado por la IA puede ser irrelevante para la presentación de un manuscrito
- El uso de IA debe redactarse en la sección de métodos del artículo, brindando información detallada sobre cómo se utilizó la herramienta para la generación de resultados, indicando la fecha, herramienta de IA utilizada, y versión del software. Declarar cómo se utilizó y la parte del texto que se generó; asimismo, la manera en la que se generaron tablas y gráficos. Para lo cual se deben remitir los mensajes y secuencias que se utilizaron para la información producida con un chatbot. Ello con la finalidad del escrutinio científico, que incluye la replicación del estudio inherente a la confiabilidad de la investigación científica. AFM propone a los autores el uso de IA para tareas simples como generación de texto y corrección gramatical
- Los autores que envíen un artículo en el que se utilizó la IA, deben hacer constar dicho uso en la sección de agradecimientos
- Los contenidos generados por IA como textos, tablas o figuras, serán evaluados por el Comité Editorial considerando la adecuada contribución de acuerdo al tema y tipo de artículo, determinando para ello un porcentaje mínimo aceptable
- Para la revisión por pares, es fundamental que los revisores declaren si se está utilizando tecnología de IA para facilitar su revisión y de qué manera, para garantizar que el componente humano no se vea comprometido y la supervisión de la confidencialidad de los datos enviados por los autores. El uso de IA por revisores se comunicará a los editores y a los autores
- Los editores de AFM informarán sobre el uso de IA, si es que corresponde, como parte de la evaluación inicial de los artículos enviados a la revista o

durante el proceso editorial. El Comité Editorial se abstiene de exponer públicamente el contenido de los manuscritos en IA donde no se garantice la confiabilidad de los datos

- AFM utilizará las herramientas necesarias para la detección de IA (software de detección de IA), con la finalidad de garantizar la integridad de la información publicada en los métodos, hallazgos y conclusiones del estudio presentado
- El no declarar el uso de IA constituye una falta ética en publicación científica

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. La utilización de IA debe mencionarse en esta sección.

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 indi-

carse 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 y artículos especiales 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 donde contribuyeron. Cuando el artículo lo requiera, también se disponen de revisores expertos en el área de estadística, epidemiología, y ética.

Un aspecto relevante en la revisión por pares, es verificar la autenticidad de los datos que sustentan los estudios sujetos a evaluación para publicación. Si es necesario, los revisores pueden solicitar las versiones originales de los cuestionarios o instrumentos utilizados, revisar mecanismos de validación, verificar bases de datos y procedimientos de análisis. Los revisores definirán los instrumentos u otros materiales publicados como anexos de materiales suplementarios. La falta de respuesta de los autores a estas solicitudes de verificación, conducen automáticamente al rechazo del artículo.

Los artículos recibidos serán evaluados inicialmente por el Comité Editorial según los requisitos solicitados y la 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 artículo hasta que la totalidad de las observaciones hayan sido aclaradas y 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, si es que fuera el 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 comprensión, sin que de ello se deriven cambios en su contenido. El autor correspondiente 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. La tasa de rechazo promedio anual para los artículos enviados a AFM es del 73%.

A consideración de los autores, el artículo puede estar publicado previamente y antes de la correspondiente revisión por pares, en un repositorio pre-print como <https://arxiv.org> o <https://www.medrxiv.org>

arxiv.org, 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 y aprobados por el Comité Editorial, 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 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 se encuentra disponible a texto completo en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales>. Asimismo, la revista 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 su última actualización de enero 2025 en: https://www.icmje.org/news-and-editorials/icmje-recommendations_annotated_jan25.pdf

1. En la primera página se consignará:

- Título del artículo, conciso e informativo, con un aproximado de 15 palabras, 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 corto o 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 web 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 y keywords, 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 MOOC de redacción y publicación científica biomédica del Instituto Nacional de Salud: <https://www.gob.pe/>

[institucion/ins/campa%C3%B1as/84715-curso-mooc-redaccion-y-publicacion-cientifica-biomedica](https://www.gob.pe/institucion/ins/campa%C3%B1as/84715-curso-mooc-redaccion-y-publicacion-cientifica-biomedica)

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 anotará 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: 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 Feb;12(2):e257-e270. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00522-3

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 corchetes especificar el grado optado, punto seguido. Ciudad y país donde se sustentó, dos puntos y la unidad o facultad de la universidad de procedencia, punto y coma señalando el año.

Ejemplo: Sepúlveda-Astete C. Estudio cualitativo del rol de los facilitadores interculturales en la atención de salud de migrantes internacionales en dos comunas de la región Metropolitana: Quilicura y Santiago [tesis de maestría]. Santiago: Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile; 2019.

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 Sistema 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, así como el número de tablas, gráficos, y referencias, se muestran en la tabla 1.

4.1 Editorial: Se presentan a solicitud del Director y el Comité Editorial de la revista, tratarán de un tema de interés vigente 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 trascendencia del artículo respecto a la evidencia actual sobre el tema de investigación. La valoración del aporte se realiza considerando la política editorial de la revista señalada en la primera página de este documento. Independientemente del tipo de estudio realizado, incluso estudios observacionales, debe contar obligatoriamente con la aprobación del comité de ética institucional donde se realizó el estudio.

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 máxima 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

Tabla 1. Extensión máxima de palabras, tablas, figuras y referencias según sección.

Sección	Resumen	Contenido	Figuras y tablas	Referencias bibliográficas
Editorial	--	1500	1	15
Artículo Original	250	3500	5	50
Original Breve	150	2000	4	25
Reporte de Casos	125	1500	4	20
Artículo de Revisión	250	4000	5	100
Artículo Especial	150	4000	5	100
Guías de Práctica Clínica	250	4000	8	70
Historia y Humanidades en Salud	100	3000	4	50
Cartas al Editor	--	500/1000	2	15

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, para lo cual se debe señalar en esta sección el número de documento y la procedencia institucional del mismo. 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.

Los artículos que emplearon IA para la generación de datos, análisis, tablas, o figuras, deben brindar en esta sección cómo se utilizó la herramienta indicando la fecha, herramienta de IA utilizada, y versión del software. Asimismo, la manera cómo se utilizó y la parte del texto, tablas o gráficos que se generaron. Se deben mencionar los mensajes y secuencias que se utilizaron para la información producida con un chatbot.

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; limi-

te 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 Nomenclatura Zoológica. Las pruebas estadísticas utilizadas deben ser mencionadas en la leyenda de las tablas o figuras. Las fotografías deben ser de la mayor 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. Contraste sus resultados con los de otros investigadores, con los respectivos sustentos bibliográficos actualizados. 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. Incluye el uso de IA.

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 y características de un artículo original.

4.4 Reporte de Casos: Caso médico de interés diagnóstico, rareza de observación o evidente interés, que amerite su publicación. El número máximo de autores para la presentación de un reporte debe ser de 5; los demás colaboradores deben ser mencionados en la sección de agradecimientos. 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 Revisión Sistemática: 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.prisma-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, 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 investiga-

ción. 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 acep-

tarán 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 verificación 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 Nº 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

Nombre: _____

Fecha:

DNI:

Código de participación:

TABLA: CÓDIGOS DE PARTICIPACIÓN

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a. Concepción y diseño del trabajo. b. Recolección / obtención de resultados. c. Análisis e interpretación de datos. d. Redacción del manuscrito. e. Revisión crítica del manuscrito. f. Aprobación de su versión final. | <ul style="list-style-type: none"> g. Aporte de pacientes o material de estudio. h. Obtención de financiamiento. i. Asesoría estadística. j. Asesoría técnica o administrativa. k. Otras contribuciones (definir). |
|---|---|

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.

