VOLUMEN 20
Nº 2 abril - junio 2020
ISSN-1727-558X (Impreso)
ISSN-2227-3530 (En Línea)

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

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

USMP
UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

El amor (a la educación médica) en los tiempos de la COVID-19
Love (to medical education) in the time of COVID-19

Frank Lizaraso Caparó [1,a,b,c]; Tamara Jorquiera* [1,d]

La educación médica en el país tiene una gran tradición. El modelo de especialista-aprendiz, modificado solo porque ahora se asignan 4 aprendices a cada especialista por semestre, es aún lo que se sigue usando y se considera la mejor opción para los años de enseñanza clínica. La metodología educativa en el área de estudios generales y ciencias básicas también ha cambiado poco en cuanto a la forma de aplicarla. Las clases teóricas se dan en un aula grande y es el profesor quien dicta. En el caso de los seminarios y laboratorios sí se han logrado algunas mejoras como la enseñanza basada en problemas o el modelo de *"flipped classroom"* donde se le da el protagonismo al alumno.

Pero no siempre nos atrevemos a usar las tecnologías disponibles para poder incentivar otras formas de aprendizaje. Por ejemplo, para asignaturas como Fisiología encontramos en la internet muy buenos recursos que permiten observar lo que ocurre en una persona cuando se le administra atropina; además, los muñecos de simulación hacen posible que se pueda ver en una "persona" lo que antes se observaba en los animales.

Es importante precisar que las facultades de medicina empezaron a utilizar entornos virtuales o electrónicos con varios objetivos. Uno de ellos es el de reemplazar algunas prácticas cada vez más complicadas de realizar, como el empleo de mesas de disección digitales en lugar de cadáveres, pues estos son cada vez más difíciles de conseguir y la ética de usar cuerpos de personas no identificadas (NN) para este fin puede ser cuestionable (muy distinto a lo que ocurre cuando la misma persona dona, en vida, su cadáver a la ciencia). Sin embargo, no se trata solo de usar los recursos en la internet, libros electrónicos o simuladores. La entidad responsable de la elaboración del Informe Flexner, en 1910, volvió a publicar recomendaciones en 2010 en las que incorpora nuevas formas de enseñanza y evaluación [1-3].

Otro objetivo, quizá el más importante y el menos discutido, es el de inculcar la autonomía, el autoaprendizaje y el aprendizaje colaborativo en los estudiantes. Estas dos últimas formas de aprender son especialmente necesarias para todos los profesionales de la salud. Sabemos que, en la ciencia y la medicina, las premisas y conocimientos cambian en pocos años, por lo que es muy factible que lo estudiado por un alumno de primer año en Biología haya cambiado, o sea, por lo menos, la mitad del conocimiento para cuando el mismo alumno esté en el sétimo año (internado). Utilizar medios virtuales permite a los estudiantes ser más autónomos, a no necesitar una guía presente todo el tiempo.

Los foros, por ejemplo, permiten a los alumnos discutir un tema entre ellos y aprender unos de otros antes de llegar al profesor. ¿Por qué no copiar formas de los países del primer mundo, donde las teorías son grabadas y colgadas en la nube?, ya que no es indispensable, y a veces no se puede, asistir a la clase teórica.

El alumno debe haber visto la clase teórica y leído los artículos y capítulos del libro correspondiente antes de llegar a la sesión presencial. En ella, se discute el tema con el especialista, docente que ahora debe aclarar dudas, responder preguntas y llevar una discusión con alumnos que ya conocen el tema, y que pueden compartir experiencias, dar opiniones e incluso, con el aporte de cada uno, se logra profundizar en la materia. ¿No es más lógico utilizar el tiempo del docente y los alumnos para estas actividades que sin duda tienen más valor? ¿Por qué usar ese tiempo para que el profesor dicte una o dos horas con pocos minutos de preguntas y discusión, pues es la primera vez que los alumnos escuchan del tema? Ya existe una corriente que aboga por que las teorías no necesariamente sean dictadas por un profesor contratado por la misma universidad, sino por el mejor del mundo en el tema [4].

En el idioma inglés encontramos una infinidad de recursos que ofrecen clases grabadas por los mejores docentes especialistas

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
a Editor de Horizonte Médico (Lima).
b Decano.
c Doctor en Medicina, Máster con mención en Cirugía Plástica.
d Médico, Doctor en Medicina.
*Autor corresponsal

en cada tema, y varias casas de estudio compran un servicio que les permite darle estas a sus alumnos. ¿Por qué no podríamos comprarle sus mejores teorías a Harvard, Yale, la Complutense de Madrid o la UNAM de México? O, si algún tema se refiere a nuestra realidad, podríamos pedir una clase grabada a especialistas nacionales, que quizá no cuenten con tiempo para hacer docencia formal, pero sí para preparar una clase de una o dos horas. Luego aprovecharíamos el tiempo presencial con nuestros docentes y alumnos para discutir el tema.

De acuerdo a la Ley Universitaria 30220-2014 [5], ninguna actividad puede realizarse fuera del aula de manera formal. Si se hace, no puede ser evaluada, ni contar como horas para otorgar créditos en la asignatura, pues son consideradas como actividades virtuales por la Superintendencia Nacional de Educación Superior Universitaria (SUNEDU), lo que convertiría el programa de la carrera en un programa de tipo semipresencial. Puesto que no es factible pedir al alumno de medicina que sobrecargue su ya ocupado horario y, además, estas actividades no se consideran válidas para obtener el grado, todo trabajo virtual fuera del aula se dejó de realizar. El aula virtual se convirtió en un simple repositorio y el ideal de enseñarle a los futuros médicos la autonomía, el autoaprendizaje y el aprendizaje colaborativo tuvo que desistir.

Sin embargo, llega una pandemia que pone al mundo, literalmente, "de cabeza". Nos obliga a replantear prioridades y a tratar de hacer, en la mayoría de las asignaturas, lo que antes se hacía solo en algunas: llevarlas a entornos virtuales con la calidad adecuada. Además, se debe considerar la posibilidad de retomar la práctica en los hospitales para los numerosos cursos de carrera.

Esta pandemia podría prolongarse por 6 a 18 meses o más, antes de tener una vacuna disponible. Por lo tanto, si nuestros alumnos deben mantenerse sanos y sin propagar la enfermedad, ¿cómo lograremos continuar enseñando medicina en las áreas clínica y quirúrgica? Esta pandemia quizá nos deje mejores situaciones que enseñar autonomía, autoaprendizaje y aprendizaje colaborativo como se mencionó antes. Sí se puede enseñar medicina en pregrado en centros de menor nivel, cambio que muchos están pidiendo. Los médicos recién graduados no ejercen su profesión en hospitales, sino que deben enfrentar su primer trabajo en centros de atención primaria, casi siempre en entornos rurales, dentro del Servicio Rural y Urbano Marginal (SERUMS). ¿No es posible acaso enseñar semiología y aprender a hacer historias clínicas en una posta, un centro de salud o un centro materno-infantil? Quizá por fin logremos que los alumnos ya no piensen que una educación de calidad solo se adquiere si se hacen las prácticas en el hospital más grande y de mayor nivel o en el instituto especializado. Ahora, en tiempos de una pandemia, será más factible lograr que centros de menor nivel reciban a los alumnos, porque los hospitales estarán fuera de nuestro alcance por mucho más tiempo que las aulas en el campus universitario.

Este cambio se veía venir desde hace muchos años [6] pues cada vez ha sido más difícil que todos los alumnos puedan examinar a personas hospitalizadas . Además, cada vez son menos los pacientes que aceptan que, entre las 7 a. m. y la visita médica, los revise el médico de piso, luego los residentes de primer, segundo y tercer año, el interno y después los estudiantes. Estos inconvenientes antes no existían, pues había menos estudiantes de medicina y a los pacientes de los hospitales no se les ocurría cuestionarlos. Para sustituir estas deficiencias, las facultades han usado los centros de simulación, otra opción que ahora debemos explotar.

Todas estas alternativas son necesarias y no solo para continuar con la enseñanza. En nuestro caso, si no las aplicamos, pasaríamos un año o más sin nuevos médicos que puedan apoyar a un sistema de salud que, sin duda, requerirá de más manos.

Pero vayamos todavía un poco más allá. Esta pandemia hace necesario que tengamos que enseñar nuevos recursos a los futuros médicos como la telesalud. La epidemiología y la salud pública deben adquirir mayor fuerza en los planes de estudio, debemos educar al alumno sobre el SARS-CoV-2 y la nueva enfermedad a la que se enfrentará. ¿Es factible ahora cambiar planes de estudios en respuesta a situaciones como esta? Aumentar asignaturas y dar mayor peso a otras implica un cambio que para las entidades reguladoras significaría un cambio de licencia, cambio que no es exclusivo de la facultad de medicina, sino que sería necesario solicitar un nuevo licenciamiento para toda la universidad.

En este sentido, debemos trabajar unidas todas las facultades de medicina y otras áreas de salud, asociaciones y entidades reguladoras para lograr un acuerdo mutuo que permita realizar estos cambios lo antes posible.

Por último, hemos visto que universidades de otros países [4], e incluso colegios privados del país, de acuerdo a la premisa de que no se puede desvincular al alumno de su educación por un tiempo aún desconocido, han empezado, desde los primeros días de la suspensión de clases, la educación por entornos virtuales. Los niños entre 5 y 17 años han mostrado una resiliencia increíble.

También con el apoyo de sistemas virtuales (televisión, radio y teléfonos celulares), los colegios públicos empezarán clases que, si no logran los objetivos educativos originales del plan anual, sí traerán muchas ventajas para el ámbito educativo nacional y las competencias de aprendizaje de los estudiantes. Sin embargo, las universidades nos hemos demorado mucho más en ofrecer esta educación alternativa, en muchos casos, por falta de una directiva clara de las entidades reguladoras, pues no somos realmente instituciones autónomas, sino que dependemos de entidades reguladoras para autorizar nuestras acciones. Además, no todos los alumnos han mostrado estar de acuerdo con estas medidas e incluso han opinado al respecto en diversos medios; ellos aluden que quieren una educación presencial y no desean perder las prácticas en hospital; sin embargo, es importante recordar que nunca volveremos a la normalidad. Después de esta primera cuarentena, continuarán las normas de distanciamiento físico, y es lógico pensar que tendremos nuevamente periodos de cuarentena, quizá intermitentes, y que los hospitales no abrirán sus puertas a los estudiantes, pero quizás sí a los internos. Si realmente amamos la educación médica y los estudiantes están convencidos de su vocación, debemos todos adaptarnos al nuevo significado de lo "normal" en tiempos la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baum KD, Axtell S. Trends in North American medical education. Keio J Med. 2005; 54(1): 22-8.
2. Irby DM, Cooke M, O'Brien BC. Calls for reform of medical education by the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching: 1910 and 2010. Acad Med J Assoc Am Med Coll. 2010; 85(2): 220-7.
3. Pock AR, Durning SJ, Gilliland WR, Pangaro LN. Post-Carnegie II curricular reform: a North american survey of emerging trends & challenges. BMC Med Educ. 2019; 19(1): 260.
4. Rose S. Medical student education in the time of COVID-19. JAMA. 2020.
5. Superintendencia Nacional de Educación Superior Universitaria. Nueva Ley Universitaria 30220 [internet]. 2020. Disponible en: https://www.sunedu.gob.pe/nueva-ley-universitaria-30220-2014/
6. Emanuel EJ. The inevitable reimagining of medical education. JAMA. 2020; 323(12): 1127-8.

Correspondencia:
Tamara Jorquiera
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1517, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono: 3652300 anexo 181
Correo electrónico: tjorquieraj@usmp.pe

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

ORCID iDs
Frank Lizaraso Caparó https://orcid.org/0000-0002-0866-5803
Tamara Jorquiera https://orcid.org/0000-0003-4087-7205

Caracterización de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos

Aníbal Díaz-Lazo* [1,2,a]

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en hipertensos.
Materiales y métodos: : Estudio descriptivo, transversal y prospectivo desarrollado en el Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Regional Docente Clínico Daniel Alcides Carrión de Huancayo, Perú. La muestra fue de 226 pacientes (determinada con fórmula) que cumplieron con los criterios de inclusión. El muestreo fue no probabilístico intencional. El diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se realizó con un estudio ecocardiográfico. Para el análisis estadístico se emplearon pruebas de Chi cuadrado, t de Student y odds ratio (IC al 95 %).
Resultados: Se estudió a 226 (100,00 %) pacientes hipertensos. La edad promedio fue 67 años (rango entre 30 y 94). Como características sociodemográficas más significativas encontramos que 168 pacientes (74,33 %) tenían de 60 años a más y que 140 (61,95 %) eran mujeres. En el aspecto clínico, 96 participantes (42,47 %) tenían sobrepeso y 45 eran obesos (19,9 %). La HVI se encontró en el 73,89 % (167 pacientes). Todos presentaban una de las categorías de la enfermedad: 85 (37,61 %) tenía la clase severa; 43 (19,03 %), la forma moderada; y 39, el tipo leve (17,25 %). Según el patrón geométrico ventricular izquierdo, la hipertrofia concéntrica se encontró en 57,52 % (130) y la hipertrofia excéntrica, en 16,37 % (37). El 73,89 % (167 pacientes hipertensos) presentó disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI). La HVI se asoció a una mayor frecuencia de DDVI en el 68,26 % (114), mientras que en los pacientes sin HVI solo se encontró en el 42,37 % (p < 0,001). Existe casi tres veces más riesgo de DDVI en pacientes hipertensos con HVI en comparación a los que no la presentan (OR=2,92; IC 95%: 1,58 -5,38).
Conclusiones: En pacientes hipertensos, la HVI severa se presentó en un elevado porcentaje, más de la mitad presentaron patrón geométrico ventricular concéntrico y existe mayor riesgo de disfunción diastólica.

Palabras clave: Hipertensión; Hipertrofia ventricular izquierda; Disfunción ventricular (Fuente: DeCS BIREME).

Characteristics of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients

ABSTRACT

Objective: To determine the characteristics of left ventricular hypertrophy (LVH) in hypertensive people.
Materials and methods: A descriptive, cross-sectional and prospective study conducted in the echocardiography laboratory of the Hospital Regional Docente Clínico Daniel Alcides Carrión in Huancayo, Peru. The sample consisted of 226 patients (calculated by formula) who met the inclusion criteria. A purposive non-probability sampling was used. LVH was diagnosed with an echocardiographic study. For the statistical analysis, chi square test, Student's t-test and odds ratio (95 % CI) were used.
Results: The study population consisted of 226 (100 %) hypertensive patients. The average age was 67 years (range: 30 – 94). The most significant sociodemographic characteristics were being 60 years old and older (168 patients; 74.33 %) and female (140 patients; 61.95 %). Clinically, 96 subjects were overweight (42.47 %) and 45 were obese (19.9 %). LVH was found in 73.89 % (167) of the patients. Severe, moderate and mild LVH were reported in 85 (37.61 %), 43 (19.03 %) and 39 (17.25 %) patients, respectively. According to the left ventricular geometric pattern, concentric hypertrophy was found in 57.52 % (130) and eccentric hypertrophy in 16.37 % (37) of the patients. Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was found in 73.89 % (167) of the hypertensive patients. LVH was associated with a higher frequency of LVDD in 68.26 % (114) of the patients, while only 42.37 % (P < 0.001) of the patients without LVH had LVDD. Hypertensive patients with LVH have almost three times more risk of developing LVDD than those who do not have it (OR = 2.92; 95 % CI = 1.58 – 5.38).
Conclusions: The hypertensive patients showed high rates of severe LVH, more than half presented a concentric ventricular geometric pattern, and they also had an increased risk of developing diastolic dysfunction.

Keywords: Hypertension; Hypertrophy, left ventricular; Ventricular dysfunction (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión, Departamento de Medicina, Servicio de Cardiología. Huancayo, Perú.
2 Universidad de Huánuco. Huánuco, Perú.
a Médico Internista Cardiólogo.
*Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.02

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las enfermedades cardiovasculares es un problema de salud pública, cuya incidencia se incrementa con el transcurso del tiempo [1]. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es la respuesta cardiaca a la sobrecarga crónica y es un factor de riesgo cardiovascular independiente [2,3]. En pacientes hipertensos, la HVI es un indicador de complicaciones cardiovasculares; la mortalidad en este grupo de personas es 2 a 4 veces mayor que la población general [2,4,5] y puede diagnosticarse de múltiples maneras, una de ellas es la ecocardiografía [4,6]. En pacientes con HVI, la disminución de la reserva de flujo sanguíneo contribuye a la patogenia de la isquemia miocárdica y de la insuficiencia cardiaca, así como también en los efectos directos sobre la inestabilidad eléctrica del miocardio y la muerte súbita [7]. En las últimas décadas se ha evidenciado el incremento de la prevalencia de hipertensión en nuestro medio, pero no existen estudios sobre la magnitud de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos. Por lo tanto, la detección de personas portadoras de esta enfermedad permitirá administrar el tratamiento oportuno y adecuado, y evitar la aparición de eventos cardiovasculares. En ese contexto se ha diseñado un estudio con el objetivo de determinar las características de la HVI en personas adultas hipertensas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo, transversal y prospectivo. Se realizó en el laboratorio de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico (HRDCQ) Daniel Alcides Carrión de Huancayo (Perú).

La población estuvo conformada por 630 pacientes atendidos en el laboratorio de Ecocardiografía del Hospital RDCQ DAC Huancayo de enero 2017 a junio del 2019. Se calculó la muestra según el programa EPIDAT versión 3.1 mediante fórmula de proporciones para poblaciones finitas, y se consideró una prevalencia de hipertensión arterial de 30 %. La muestra final que participó en el estudio fue de 226 pacientes hipertensos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: paciente con informe de ecocardiografía completa, edad de 18 años a más, tener diagnóstico de hipertensión arterial y función sistólica preservada (fracción de eyección > 50 %). Los criterios de exclusión fueron ser paciente hipertenso con estudio ecocardiográfico incompleto, tener diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica idiopática, estenosis aortica, miocardiopatía restrictiva, enfermedades por deposito, cardiopatías congénitas y miocardio no compacto. El tipo de muestreo fue no probabilístico de tipo intencional. Para la recolección de los datos se empleó un cuestionario.

Variables y mediciones

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) definida por el incremento de la masa ventricular izquierda (MVI) > 115 g/m^2 (varones) y > 95 g/m^2 en mujeres [6,8,9]. La hipertrofia excéntrica (MVI > 115 g/m^2 y GRP < 0,42) y la concéntrica (MVI >115 gr/m^2 y GRP > 0,42) [9].

Grosor relativo de pared ventricular (GRP): Es la medición del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo multiplicado por dos y dividido entre el diámetro del volumen diastólico del VI [9].

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI): Es el deterioro de la relajación ventricular isovolumétrica y la disminución de la distensibilidad (compliance) del ventrículo izquierdo que se determinó por tener tres o más de los siguientes criterios: velocidad tisular septal e´ < 7 m/s y/o velocidad tisular lateral e´ < 10 m/s, relación de E/e´> 14, índice de volumen de aurícula izquierda > 34 ml/m^2 y velocidad de regurgitación de válvula tricúspide > 2,8 m/s [10].

Hipertensión arterial se define con un valor igual o mayor a 140/90 mmHg, o tener valores normales de presión arterial con tratamiento antihipertensivo [11,12]. Los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, obesidad, dislipidemia) fueron determinados según las guías europeas de hipertensión arterial [11,12].

La ecocardiografía fue realizada por un solo médico cardiólogo ecocardiografista y según las recomendaciones actuales [6,9,13] con un ecocardiógrafo Vivid S50 de General Electric con software cardiológico, con transductor de 2,5 MHz. La masa ventricular izquierda (MVI) fue determinada en modo M, mediante la fórmula de Devereux según la superficie corporal [6] y se consideró MVI normal según los siguientes valores: < 115 gr/m^2,en varones y < 95 gr/m^2 , en mujeres [9]. El instrumento de recolección de datos fue un cuestionario.

Análisis estadístico

Los programas SPSS 20.0 y Microsoft Excel se utilizaron para realizar el análisis estadístico. Se calculó la distribución numérica, distribución porcentual, media, mediana, rangos y desviación estándar de las variables. Para las variables categóricas se aplicó la prueba de Chi cuadrado y se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prueba t de muestras independientes se empleó para las variables cuantitativas y para determinar el factor de riesgo asociado se aplicó el odds ratios (OR) con intervalo de confianza al 95 %. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del HRDCQ Daniel A. Carrión de Huancayo. Los datos obtenidos fueron utilizados con fines de investigación y se guardó la reserva y confidencialidad del caso.

RESULTADOS

Se incluyó 226 (100 %) pacientes hipertensos. El 61,89 % (140) fueron mujeres y el 39,1 % (58) varones. El promedio de edad fue de 67,7 años (rango: 29-94). En la tabla 1 el peso, la talla y el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) tuvieron un valor significativamente mayor en los varones en comparación a las mujeres ($p < 0,05$) y el IMC fue mayor en las mujeres en relación a los varones ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas en la presión arterial sistólica, diastólica y media en los dos grupos comparados, tampoco en la incidencia de HVI y en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

Tabla 1. Características clínicas demográficas según sexo de pacientes con hipertensión arterial

Característica	Masculino n=86	Femenino n=140	Valor de *p*
Edad (años, X ± DE)	69,17 ± 12,19	66,87 ± 1,75	0,165
Peso (kg, X ± DE)	67,05 ± 12,37	62,44 ± 13,37	0,009*
Talla (m, X ± DE)	1,61 ± 0,07	1,51 ± 0,07	0,000*
IMC (kg/m², X ± DE)	25,69 ± 3,36	29,38 ± 3,39	0,017*
PA sistólica (mmHg, X ± DE)	130,97 ± 20,22	128,96 ± 18,60	0,363
PA diastólica (mmHg, X ± DE)	81,38 ±14,31	78,94 ± 11,80	0,149
PA media (mmHg, X ± DE)	97,68 ± 15,25	95,23 ± 12,09	0,150
Frecuencia cardiaca (lpm, X ± DE)	67,15 ± 12,44	69,05 ± 10,17	0,232
IMVI (gr/m²)	142,59 ± 45,17	118,53 ± 31,93	0,000*
Hipertrofia ventricular izquierda (n, %)	64 (74,41)	103 (73,57)	0,757
Disfunción diastólica del VI (n, %)	52 (60,46)	87 (62,14)	0,888
Hipertensión arterial no controlada	49 (56,97)	65(46,42)	0,654

Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Frecuencia de HVI.2017-2019
*t de Student. IMC: Índice de masa corporal,
PA: presión arterial, IMVI: índice de masa ventricular izquierda, VI: ventrículo izquierdo

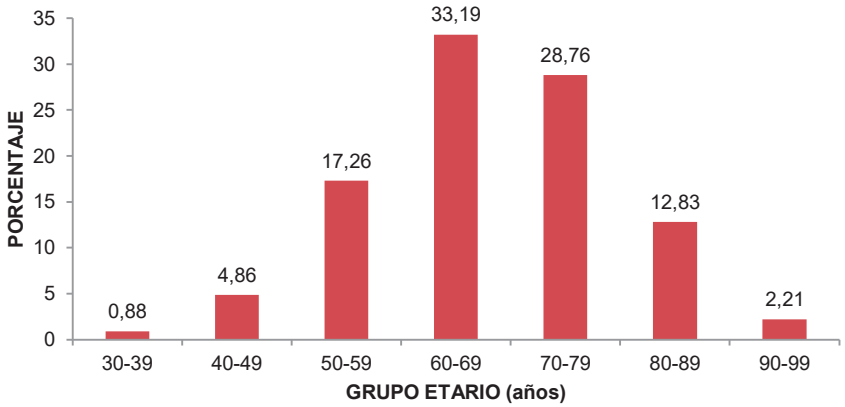


Figura 1. Pacientes hipertensos según grupo etario

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.02

En la tabla 2, se muestra los factores asociados en pacientes hipertensos, el 74,33 % (168) de los pacientes hipertensos fueron adultos mayores, en el 61,95 % (140) fueron mujeres y las comorbilidades más comunes asociadas fueron el sobrepeso en 42,47 %(96) y la obesidad en 19,91% (45). La diabetes y la dislipidemia se encontraron en bajo porcentaje.

Tabla 2. Factores asociados en pacientes con hipertensión arterial

Factores asociados	n	%
Edad > 60 a años	168	74,33
Sexo femenino	140	61,95
Sobrepeso	96	42,47
Obesidad	45	19,91
Diabetes *mellitus*	13	5,75
Dislipidemia	13	5,75

Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Frecuencia de HVI (2017-2019)

De 226 (100,0 %) pacientes hipertensos, 59 (26,11 %) no tuvieron HVI, mientras que 167 (73,89 %) tuvieron diagnóstico de HVI. De este último grupo, 85 (37,61 %) pacientes presentaron HVI severa; 43 (19,03 %), HVI moderada; y 39 (17,25 %) pacientes, HVI leve. Así mismo, se infiere que de cada 3 pacientes hipertensos, 1 presenta HVI severa (Figura 2).

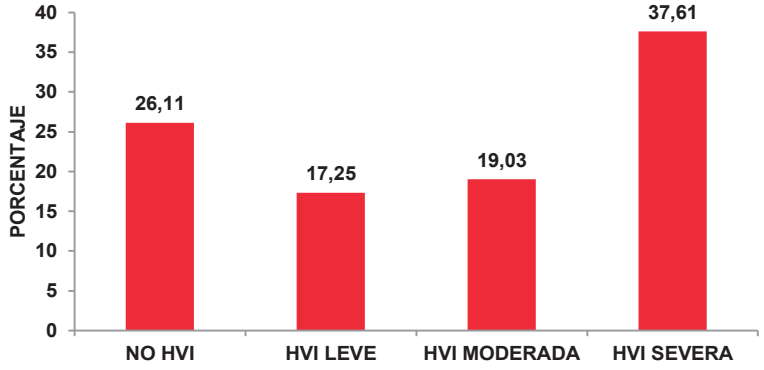


Figura 2. Grados de severidad de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos

En la figura 3 se muestran las características de la HVI, según el patrón geométrico ventricular. Evalúa a 226 pacientes hipertensos (100,00 %): 130 (57,52 %), presentaron HVI de tipo concéntrica; 37 (16,37 %) de tipo excéntrico; 31 (13,71 %), remodelación ventricular; y en un porcentaje bajo se encontró el patrón geométrico normal (12,38 %).

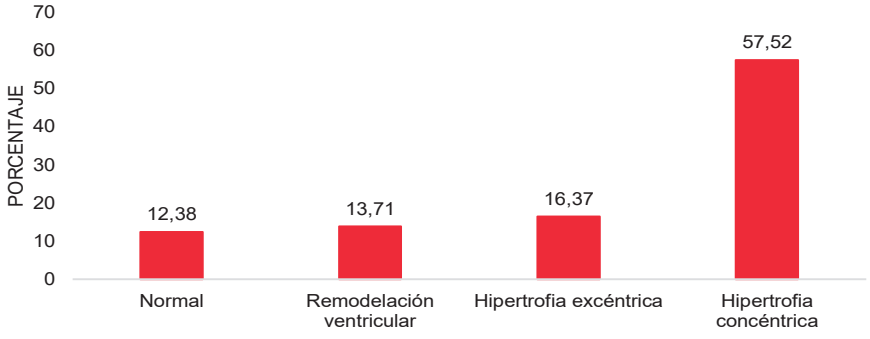
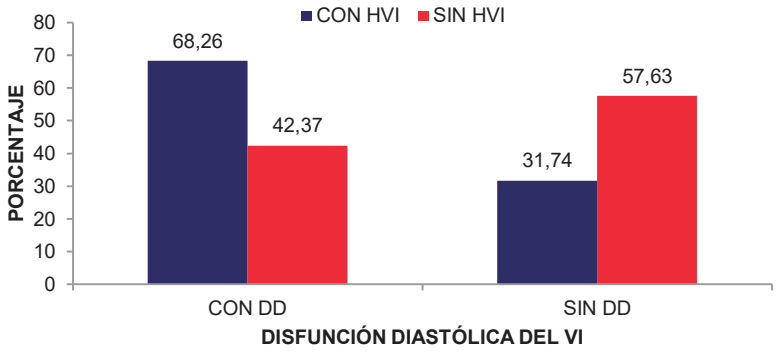


Figura 3. Patrón geométrico ventricular izquierdo en pacientes hipertensos

De 226 (100,00 %) pacientes hipertensos, 167 (73,89 %) presentaron DDVI. En la figura 4 se observa que la presencia de HVI estuvo asociada a una mayor frecuencia de DDVI en el 68,26 % (114), en comparación a los pacientes sin HVI, que solo presentaron en el 42,37 % (25), lo que es estadísticamente significativo (X2= 12,34; *p* = 0,001). Además, existe casi 3 veces más riesgo de presentar disfunción diastólica del VI en los pacientes hipertensos con HVI en comparación a los que no lo son (OR=2,92; IC95 %: 1,58 -5,38).



DD: disfunción diastólica HVI: hipertrofia ventricular izquierda

Figura 4. Hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica en pacientes hipertensos

DISCUSIÓN

La HVI es el aumento de la masa ventricular izquierda debido a la sobrecarga de presión, y existe una relación lineal entre esta entidad con la presencia de eventos cardiovasculares [7,14,15]. La HVI está asociada con un incremento de la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, arritmias ventriculares, dilatación de raíz de la aorta, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita [7,14,15]. Además, la HVI aumenta el riesgo de muerte cardiaca súbita entre 6 a 8 veces en los varones, en 3 veces en las mujeres e incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva en 10 veces en 16 años [7,15,16]. Por otro lado, existen diversos factores relacionados a una mayor incidencia de HVI como el sexo masculino, el incremento de la edad, del índice de masa corporal, el aumento de niveles elevados de la presión arterial, la presencia de diabetes *mellitus*, el tabaquismo, el origen étnico y el inadecuado control de hipertensión arterial [8,9,17]. La evaluación ecocardiográfica de la HVI tiene una alta especificidad y sensibilidad (ambas, > 80 %) [14].

Diversos estudios señalan una prevalencia global de HVI en pacientes hipertensos está entre 20 % a 72,3 % según los criterios diagnósticos utilizados y el grupo poblacional estudiado [18-27]. Moustafa et al. evaluaron a 200 pacientes y reportaron HVI en 54 % (46/85) en pacientes hipertensos, mientras que en los no hipertensos en 32 % (37/115) [23]. En nuestra serie de 630 casos encontramos una frecuencia alta de HVI en pacientes hipertensos (73,89 %) y también en no hipertensos (55,1%).

En el estudio de Jaleta et al. las mujeres tenían un riesgo 7,69 veces mayor para padecer HVI [18]. Otra investigación reporta 11,35 veces más HVI en el sexo femenino que en los varones [18]. Luque et al. encontraron una mayor frecuencia en las mujeres (66,6 %), en comparación al sexo masculino (42,4 %) [26]. Jafary et al. reportaron valores más bajos de HVI tanto en mujeres (21,9 %) como en los varones (2,5 %), con predominancia en el sexo femenino [25]. En nuestra, la HVI mostró una frecuencia similar en hombre y en mujeres.

En 580 pacientes hipertensos con edad igual o mayor a 50 años se reporta una prevalencia de HVI del 56,40 % [26]. En nuestro estudio la incidencia en ese mismo grupo fue de 94,26 %, y en personas de 60 a más años fue de 77,00 %, lo que demuestra que los hipertensos que viven en altura pertenecen mayoritariamente a una población adulta mayor.

La prevalencia de HVI aumenta con la severidad de la HTA, la edad y la obesidad. Se reporta una incidencia del 20 % en casos leves de hipertensión hasta el 100 % en casos de hipertensión severa o complicada [27]. Otro estudio encontró frecuencias más bajas en HTA leve, moderada y severa en 19 %, 7,5 % y 3,5 %, respectivamente [28]. Nuestro estudio contrasta con lo anterior, porque muestra un aumento de la incidencia de HVI con el incremento de la severidad de HTA, lo cual podría estar relacionado con el control inadecuado de la presión arterial que alcanza al 50,00 % de los pacientes.

Khaznadar et al. [28] encontraron hipertrofia ventricular

izquierda concéntrica en 10 % y excéntrica en 20 % de los pacientes. En nuestra serie encontramos un porcentaje elevado de HVI concéntrica ya que más de la mitad de los pacientes hipertensos la presentaron. Un estudio previo refiere que los cambios geométricos concéntricos están relacionados con el exceso de adiposidad [29]; es probable que este factor sea el responsable de la HVI concéntrica encontrada en un alto porcentaje en nuestra casuística.

La diabetes *mellitus* (DM) es un factor de riesgo importante para la aparición de HVI y su prevalencia puede alcanzar hasta el 70 % en personas con DM tipo 2 [30]. En nuestra serie se encontró HVI en el 76,92 % de pacientes diabéticos e hipertensos.

De acuerdo a la edad, al sexo, a la duración de la hipertensión, al cumplimiento del tratamiento antihipertensivo instalado y la severidad de los valores determinarán que el corazón, progresivamente, se hipertrofie y presente disfunción [9]. En la hipertensión temprana y de grado leve no se observa la HVI cuya primera manifestación es la disfunción diastólica [9]. Kuznetson et al. reportaron una prevalencia de disfunción diastólica de 27,3 % a 34,7 %, cuya variabilidad estuvo influida por las características de la población [31]. Khaznadar et al. (2018) evaluaron a 200 pacientes hipertensos y encontraron disfunción diastólica del VI en 27 % de los casos [28]. Kane et al., al evaluar 2042 pacientes de 45 a más años de edad, encontraron una prevalencia de disfunción diastólica de 33,8 % que se incrementó al 39,2 % en un seguimiento de cuatro años, la edad se consideró como un factor predictivo evidente de empeoramiento a partir de los 65 años [32]. En nuestro estudio se encontró un mayor riesgo de disfunción diastólica en pacientes hipertensos con HVI (OR=2,92; IC 95 %: 1,58 -5,38).

Una limitación del trabajo fue que solamente se circunscribió al hospital donde se realizó la investigación, por lo que su nivel de inferencia se debería tomar con cautela.

En conclusión, se encontró una alta frecuencia de HVI severa en pacientes hipertensos que habitan en altura, que se presentó con mayor frecuencia en personas de 60 años a más, de sexo femenino y con sobrepeso y obesidad. En un elevado porcentaje, la HVI se asoció a disfunción diastólica y existe casi tres veces más riesgo de DDVI en pacientes hipertensos con HVI, en comparación con quienes no la padecen.

Contribuciones de autoría: ADL diseño la investigación, recolecto, proceso y analizo los datos; redacto, reviso y aprobó el manuscrito final.

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

Conflictos de interés: El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adebayo RA, Bamikole OJ, Balogun MO, Akintomide AO, Adeyeye VO, Bisiriyu LA, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular geometric patterns in hypertensive patients in Nigeria. Clin Med Insights Cardiol. 2013; 7: 161-7.
2. Águila-Marín J. Hipertrofia ventricular izquierda: parte I. Rev Med Inv. 2013; 1: 25-30.
3. Valarezo-Sevilla D, Pasmiño-Martínez A, Morales-Mora N. Prevalencia de hipertrofia ventricular en pacientes diabéticos. Rev Per Med Exp Salud Pública. 2013; 30(1): 69-72.
4. Castello R. La importancia pronóstica de la geometría ventricular izquierda: ¿fantasía o realidad?. Rev Esp Cardiol. 2009; 62(3): 235-8.
5. Koren M, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereaux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 2002; 15(12): 1021-8.
6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 18(12): 1440-63.
7. Cunha DM, Batista da Cunha A, de Andrade Martins W, de Freitas Pinheiro LA, Martins Romêo LJ, Vilela de Moraes A, et al. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric in hypertensive patients. Arq Bras cardiol. 2001; 76(1): 22-8.
8. Kinno M, Waller A, Gardin J. Approaches to echocardiographic assessment of left ventricular mass what does echocardiography add?. Am J Card. 2016; 1-9.
9. Lang RM, Badano LR, Mar-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from de American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. J Am Soc Echocardiography. 2015; 28(1): 1-39.
10. Nagueh SH, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29(4): 277-314.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2019; 72(2): 160.e1-78.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2013; 66(10): 880.e1-64.
13. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015; 16(6): 577-605.
14. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. Heart. 2005; 91(2): 250-6.
15. Gonzalez-Juanetey J, Cu-Calvo L, Bertomeu V, Aznar J. Criterios

electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil de riesgo cardiovascular. Estudio VIIDA. Rev Esp Cardiol. 2007; 60(2): 148-56.
16. Cunningham K, Spears D, Care M. Evaluation of cardiac hypertrophy in the setting of sudden cardiac death. Forensic Sci Res. 2029; 4(3): 223-40.
17. Lozano J, Redón J, Cea-Calvo L, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A. et al. Hipertrofia ventricular izquierda en la población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA. Rev Esp Cardiol. 2006; 59(2): 136-42.
18. Jaleta GN, Gudina EK, Getinet N. Left ventricular hypertrophy among black hypertensive patients: focusing on the efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors. BMC Res Notes. 2014; 7: 45.
19. Ali-Tatar Chentir N, Tir Y, Quabdesselam L, Chentir MT. The use of echocardiography left ventricular filling pressures in Hypertension patients with heart failure and preserved systolic function in a North Africa unit day. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2016; 65(3): 197-202.
20. Pérez ZJM, Trejo GA, Velasco LOG, García BV. Frecuencia de hipertrofia ventricular izquierdo en pacientes con enfermedad vascular cerebral. Rev Esp Med Quis. 2011; 16(3): 146-51.
21. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Aguilera-Saborido A, Solanella-Soler J. Importancia de la hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva en pacientes con eventos isquémicos coronarios o cerebrales. Hipertensión y Riesgo Cardiovascular. 2016; 33(2): 58-62.
22. Almeida P, Azevedo A, Rodrigues R, Dias P, Frioes F, Vasquez B, et al. B-Type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Rev Port Cardiol. 2003; 22(3): 327-36.
23. Moustafa MM, RezK AA, Marghany KA, Sayed AY. Electrocardiography versus echocardiography for assessment of left ventricular hypertrophy in ischemic heart disease patients with and without cardiovascular risk factors. The Egyptian J Hosp Medicine. 2019; 74(5): 1165-73.
24. Salvetti G, Pucci A, Fierabracci P, Ceccarini G, Palagi G, Delle Donne MG, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy and determinants of left ventricular mass in obese women. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2012; 19(1): 33-9.
25. Jafary FH, Jafari TH. Disproportionately high risk of left ventricular hypertrophy in Indo-Asian women: a call for more studies. Echocardiography. 2008; 25: 812-9.
26. Luque M, Galgo A, Abad E, Cea-Calvo L, Fernandez-Perez C, Navarro J, et al. Hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiografía o ecocardiografía y complicaciones cardiovasculares en hipertensos tratados de la comunidad autónoma de Madrid. Estudio MAVIS-HTA. Hipertensión. 2008; 25(3): 99-107.
27. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2008; 21(5): 500-8.
28. Khaznadar AA, Ahmed FJ, Tahir K, Kakamad FH. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: prevalence and diagnosis. Edorium J Cardiol. 2018; 4: 1-7.
29. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. Am J Hypertens. 2008; 21(10): 1144-51.
30. Xie X, Peng Z, Li H, Li D, Tu Y, Bai Y, et al. Association of urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g and Left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes. Biomed Res Int. 2020; 2020: 5240153.
31. Kuznetson T, Herbots L, Jin Y, Stolarz-Skrzypek K, Staessen JA. Systolic and diastolic left ventricular dysfunction: from risk factors overt heart. Rev Cardiovasc Ther. 2010; 8(2): 251-8.
32. Kane G, Karon B, Mahoney D, Redfield M, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA. 2011; 306(8): 856-63.

Correspondencia:
Aníbal Díaz-Lazo
Dirección: Calle Ricardo Palma Nº 553 - Urb. Ingeniería. Lima.
Teléfono: 51-4810838
Correo electrónico: andiaz55@hotmail.com

Recibido: 20 de abril de 2020
Evaluado: 10 de mayo de 2020
Aprobado: 13 de mayo de 2020

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

ORCID iDs
Aníbal Díaz-Lazo https://orcid.org/0000-0002-9282-9435

Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao 2020

Manuel K. Llaro-Sánchez [1,2,a], Bernardo E. Gamarra-Villegas [1,3,b], Karen E. Campos-Correa* [1,4,c]

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas y el análisis del tiempo de sobrevida en fallecidos por COVID-19 que fueron atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao, en 2020.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en un grupo de 23 pacientes fallecidos por COVID-19, desde el inicio del estado de emergencia (11 de marzo de 2020) hasta el 15 de abril en dos hospitales de la Red Sabogal en el Callao. Los datos fueron analizados en el software estadístico Stata(R) edición 16.0. El tiempo de sobrevida se evaluó con el análisis de Kaplan Meier, log-rank, con un nivel de confianza del 95 %.

Resultados: Las características epidemiológicas predominantes fueron sexo masculino, edad de 60 a 79 años y comorbilidades (hipertensión arterial y obesidad). Los principales signos y síntomas al ingreso hospitalario fueron disnea, fiebre, tos y frecuencia respiratoria aumentada. Los exámenes de laboratorio mostraron alteraciones: PaFi <300, leucocitosis, linfopenia y lactato aumentado. Entre los informes radiológicos revisados predominan el patrón de vidrio esmerilado y el compromiso pulmonar bilateral. Durante la estancia hospitalaria, el 60,87 % de los pacientes fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 69,57 % estuvieron en ventilación mecánica. El 39,13 % recibieron un esquema terapéutico de hidroxicloroquina más azitromicina y en el 39,13 % agregaron corticoides al tratamiento mencionado. Los pacientes fallecieron antes de los 20 días de hospitalización, al día cinco la probabilidad de sobrevida general fue del 43,48 %; la probabilidad de sobrevida fue mayor en quienes estuvieron en ventilación mecánica, aunque sin significancia estadística (p = 0,17).

Conclusiones: Los pacientes fallecidos fueron, principalmente, adultos mayores de sexo masculino con enfermedades preexistentes como hipertensión arterial y obesidad y clasificados con infección COVID-19 moderada a severa al ingreso hospitalario. El mayor tiempo de sobrevida se observó entre los que estuvieron en ventilación mecánica.

Palabras clave: Coronavirus; Infecciones por coronavirus; Epidemiología; Mortalidad (Fuente: DeCS BIREME).

Clinical-epidemiological characteristics and survival time of deceased COVID-19 patients treated at hospitals belonging to Red Sabogal-Callao in 2020

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical-epidemiological characteristics and the survival time of deceased COVID-19 patients treated at hospitals belonging to Red Sabogal-Callao in 2020.

Materials and methods: An observational, descriptive and retrospective study conducted in a population of 23 patients who died of COVID-19 from the beginning of the state of emergency (March 11, 2020) to April 15 at two hospitals belonging to Red Sabogal-Callao. The data was analyzed using the Stata Statistical Software: Release 16. The survival time was assessed by means of the Kaplan-Meier survival analysis and the log-rank test, with a 95 % confidence interval.

Results: The predominant epidemiological characteristics were male sex, 60 to 79 years of age and comorbidities (hypertension and obesity). The main signs and symptoms at hospital admission were dyspnea, fever, cough and increased respiratory rate. Laboratory tests showed abnormal values: PaO_2/FiO_2 ratio < 300, leukocytosis, lymphopenia and increased lactate levels. Ground-glass opacities with bilateral pulmonary involvement prevailed in the radiological reports. During the hospital stay, 60.87 % of the patients were treated in the Intensive Care Unit (ICU), 69.57 % were on mechanical ventilation, 39.13 % received a therapeutic scheme consisting of hydroxychloroquine plus azithromycin, and 39.13 % received corticosteroids additionally to the aforementioned treatment. The patients died before reaching 20 days of hospital stay; on day five, the general survival probability was 43.48 %; and the survival probability was higher, although without statistical significance (p = 0.17), in those on mechanical ventilation.

Conclusions: Deceased patients were mainly males, older adults, those with underlying health conditions such as hypertension and obesity, and those classified as having moderate to severe COVID-19 infection at hospital admission. The longest survival time was observed among those on mechanical ventilation.

Keywords: Coronavirus; Coronavirus infections; Epidemiology; Mortality (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
2 Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Lima, Perú.
3 Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Lima, Perú.
4 Institute Development Research for Professionals. Lima, Perú.
a Médico Especialista en Nefrología, Maestrando en Epidemiología clínica.
b Médico Cirujano, Maestrando en Epidemiología clínica.
c Licenciada en Obstetricia, Maestrando en Epidemiología clínica.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre 2019 en China se reportó un inusual grupo de casos de neumonía con foco epidemiológico en Wuhan [1], así se detectó un nuevo coronavirus denominado *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. En marzo, ya con 114 países afectados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia [2]. En el Perú, el 6 de marzo se informó del primer caso confirmado [3] y 13 días después, se reportó la primera muerte [4].

El cuadro clínico predominante es fiebre, tos, disnea y utilización de musculatura accesoria respiratoria; y en las imágenes predomina el compromiso pulmonar bilateral [5]. Además, se reportaron otras sintomatologías, Recalcati, por ejemplo, informó de manifestaciones cutáneas (*rash* eritematoso, urticaria y vesículas variceliformes) [6] y Zhang consideró que los signos dermatológicos ocurren por alteraciones de coagulación [7]. Se reportaron casos de pacientes con coronavirus que mostraron lesiones neurológicas [8] e incluso hemorragia intracraneal [9].

En un escenario de transmisión comunitaria es importante iniciar el manejo terapéutico oportuno y confirmar el diagnóstico con pruebas de laboratorio [10]. De acuerdo a las recomendaciones de la OMS [11], en el Perú se utilizan las pruebas moleculares, basadas en reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa (rRT-PCR, por sus siglas en inglés) [12], y también las pruebas rápidas, basadas en un ensayo inmunocromatográfico [13]. En los estudios de imágenes complementarios se encontraron patrones de "vidrio esmerilado", consolidaciones, broncograma aéreo, opacidades [14] y compromiso pulmonar bilateral [15].

En los fallecidos por COVID-19 de la ciudad de Hubei se observó una alta frecuencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes y enfermedad cardiaca coronaria; la mortalidad se asoció a la edad (p = 0,0043), disfunción orgánica múltiple (p = 0,0001) y dímero-D mayor a 1 (p = 0,0033) en el momento de ingresar al hospital [16]. En Wuhan, los fallecidos tuvieron como causa final predominante la falla respiratoria [17]. Hasta el 15 de abril de 2020, en el Perú se presentaron 12 491 casos confirmados y 216 fallecidos en todo el país; y la provincia constitucional del Callao reportó 1008 casos [18]. En una reciente investigación sobre las características de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital peruano, se informó que el sexo masculino, la edad avanzada y las comorbilidades (hipertensión arterial y obesidad) son las más frecuentes, y que 9 de los 11 fallecidos recibieron asistencia ventilatoria [19].

El estudio de la infección por COVID-19 engloba todas las áreas de la medicina con una tasa de mortalidad variable. Se hace necesario investigar sobre las características (clínicas, de laboratorio y epidemiológicas) relacionadas a mortalidad para lograr una mejor comprensión de la infección y una mayor producción científica del tema.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes fallecidos y el tiempo de sobrevida antes de fallecer por COVID-19 en establecimientos de la Red Sabogal-Callao desde el inicio del estado de emergencia hasta el 15 de abril de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La población estuvo constituida por pacientes fallecidos como consecuencia directa de coronavirus y con estudio confirmatorio en dos Hospitales de EsSalud de la Red Sabogal en el Callao: Hospital Alberto Sabogal Sologuren y Complejo Hospitalario Luis Negreiros Vega.

El estudio comprende desde el inicio del estado de emergencia, el 11 de marzo de 2020 [20], hasta el 15 de abril de 2020. Se incluyeron las historias clínicas (HC) de pacientes fallecidos con resultado confirmado de COVID-19 mediante PCR-TR o prueba rápida, y se excluyeron los casos con diagnóstico presuntivo de COVID-19, sin confirmación por laboratorio o con resultados en espera. El estudio incluyó a 23 pacientes fallecidos.

Entre las características generales, el 69,57 % fueron varones, con un promedio de edad entre 63,13 ± 15,17 años. La causa de muerte en todos los pacientes fue insuficiencia respiratoria aguda.

Variables y mediciones

Se revisó las HC electrónicas de pacientes fallecidos por COVID-19 y se recolectaron las variables epidemiológicas y clínicas. El tiempo de sobrevida se evaluó desde el ingreso al hospital hasta el momento del fallecimiento. Los datos se registraron en una ficha elabora con base en el Documento Técnico del Ministerio de Salud sobre atención de personas afectadas por COVID-19 [10].

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el software estadístico Stata(R) edición 16.0. El análisis univariado de variables categóricas se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas. En las variables numéricas se emplearon las medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis de sobrevida se utilizó el estimador de Kaplan Meier y la prueba de log-rank para encontrar diferencias significativas entre la probabilidad de sobrevida según el tratamiento farmacológico y el uso de ventilación mecánica, con un nivel de confianza del 95 %.

El término de análisis de sobrevida hace referencia a un método estadístico que utiliza la variable tiempo transcurrido

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.03

hasta el evento de interés. Para el estudio, el evento de interés es la muerte [21].

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación Específico para COVID-19 de EsSalud. Los investigadores han respetado los principios bioéticos de investigación en humanos. Los datos de identificación de los pacientes fallecidos no serán divulgados y han sido recodificados para evitar su reconocimiento.

RESULTADOS

En la tabla 1 observamos que, de los 23 pacientes fallecidos estudiados, el 69,57 % fueron varones; 43,48 % tuvieron entre 60 a 79 años, y las comorbilidades predominantes fueron hipertensión arterial (30,43 %), obesidad (21,74 %), diabetes (17,39 %) y enfermedad respiratoria crónica (13,04 %) (en este último grupo se incluyó un caso de tuberculosis en tratamiento). Solo se presentó un caso de 26 años, el cual tuvo como única comorbilidad la obesidad e ingresó al hospital con un cuadro severo de COVID-19.

Se encontró diferencias significativas entre la edad de mujeres (73±4.89 años) y hombres (58.81±3.58 años) fallecidos (p=0.035, prueba t de student).

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en establecimientos de la Red Sabogal-Callao, hasta el 15 de abril de 2020

Características	N = 23 casos	%
Sexo		
Masculino	16	69,57
Femenino	7	30,43
Edad		
< 30 años	1	4,35
30 – 59 años	8	34,78
60 – 79 años	10	43,48
≥ 80 años	4	17,39
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	7	30,43
Obesidad	5	21,74
Diabetes	4	17,39
Enfermedad respiratoria crónica	3	13,04
Enfermedades cardiovasculares	2	8,70
Número de comorbilidades		
Ninguno	7	30,43
Una	12	52,17
Dos	3	13,04
Tres	1	4,35
Procedencia del paciente		
Asistencial*	8	34,78
No asistencial**	15	65,22
Diagnóstico previo de COVID-19		
Sí	5	21,74
No	18	78,26

***Asistencial:** Institución de salud
****No asistencial:** Domicilio o vía pública

En el momento de la hospitalización, los principales signos y síntomas encontrados fueron disnea (91,30 %), fiebre (86,96 %), tos (86,96 %), frecuencia respiratoria mayor a 22 por minuto (69,56 %), confusión (21,74 %); además, síntomas poco frecuentes como diarrea, náuseas y vómitos. En los exámenes de laboratorio se reportó PaO_2/FiO_2 (PaFi) menor a 300 (73,91 %), lactato incrementado (34,78 %), leucocitosis (30,43 %) y linfopenia (39,13 %). Ocho casos presentaron proteína C-reactiva alta (10 a 44 mg/dl). El diagnóstico por COVID-19 se confirmó con la prueba molecular (52,17 %) y prueba rápida (47,83 %). El 60,87 % recibió atención en UCI y 69,57 % tuvo acceso a ventilación mecánica (Tabla 2).

De los informes radiológicos, 9 casos presentaron patrón de "vidrio esmerilado", dos de ellos combinados con patrón alveolar y 2 casos solo con patrón alveolar. Todos con compromiso pulmonar bilateral.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en establecimientos de la Red Sabogal-Callao, hasta el 15 de abril de 2020

	N = 23 casos		%
Signos y síntomas			
Disnea	21		91,30
Fiebre	20		86,96
Tos	20		86,96
FR > 22 por min (a)	16		69,56
Malestar general	10		43,48
Dolor de garganta	6		26,09
Confusión	5		21,74
Cefalea	4		17,39
Hipotensión (b)	2		8,69
Dolor de pecho	2		8,70
Rinorrea	2		8,70
Diarrea	1		4,35
Náuseas y vómitos	1		4,35
Tiempo de enfermedad (días) $\bar{X}$ ± DS		9,23 ± 3,59	
PAM (mmHg) $\bar{X}$ ± DS		86,30 ± 16,83	
Gravedad de infección COVID-19			
Moderada	5		21,74
Severa	18		78,26
Exámenes auxiliares			
PaFi <300 (a)	17		73,91
Linfocitos <1000/mm^3 (b)	9		39,13
Lactato >2 mosm/Lc	8		34,78
Leucocitos >12000/mm^3 (c)	7		30,43
Glucemia >140 mg/dl (b)	6		26,08
TGO (U/L) $\bar{X}$ ± DS		53,63 ± 25,48	
TGP (U/L) $\bar{X}$ ± DS		54,36 ± 30,23	
LDH $\bar{X}$ ± DS		743,93 ± 253,12	
Confirmación diagnóstica COVID-19			
Prueba molecular	12		52,17

	N = 23 casos	%
Prueba rápida	11	47,83
Atención en UCI		
Sí	14	60,87
No	9	39,13
Ventilación mecánica		
Sí	16	69,57
No	7	30,43
Estancia hospitalaria (días) $\bar{X}$ ± DS	6,26 ± 4,91	

FR: Frecuencia respiratoria, PAM: presión arterial media, Pafi: PaO_2/FiO_2, TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: Transaminasa glutámico pirúvica, LDH: Deshidrogenasa láctica, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
a: omisión de registro en cuatro HC, b: omisión del registro en tres HC, c: omisión del registro en dos HC.

Los esquemas farmacológicos más usados fueron hidroxicloroquina combinada con azitromicina (39,13 %), e hidroxicloroquina en combinación con azitromicina y un corticoide (39,13 %) (Tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento farmacológico que recibieron los pacientes fallecidos por COVID-19 en establecimientos de la Red Sabogal-Callao, hasta el 15 de abril de 2020

Características	N = 23 casos	%
Solo azitromicina	3	13,04
Hidroxicloroquina + azitromicina	9	39,13
Azitromicina + corticoide	1	4,35
Hidroxicloroquina + azitromicina + corticoide	9	39,13
Tratamiento no reportado	1	4,35

A los cinco días de estancia hospitalaria la probabilidad de sobrevida general de pacientes con COVID-19 es del 43,48 % y al día 10 se redujo al 17,39 %. Antes de los 20 días de hospitalización todos fallecieron (Figura 1).

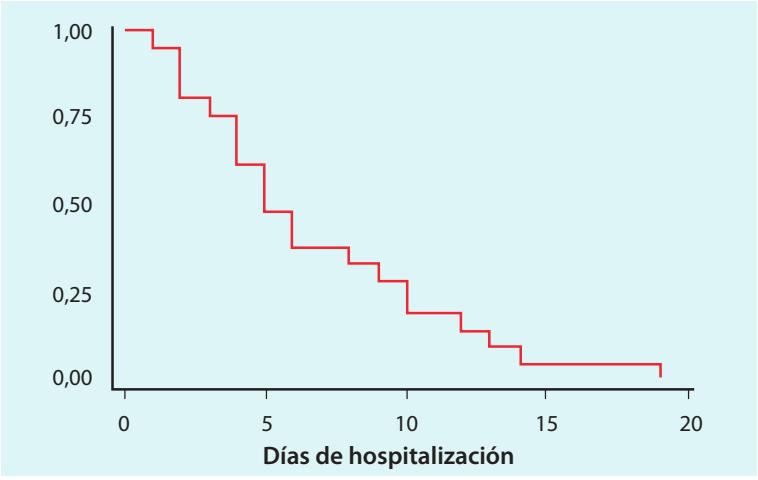
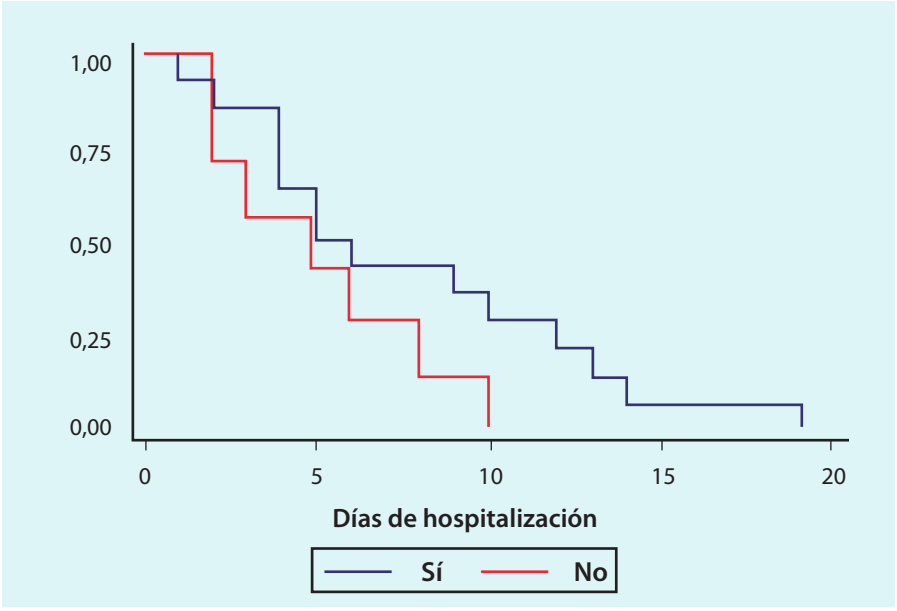


Figura 1. Tiempo de sobrevida general en pacientes con COVID-19, desde que ingresaron al hospital hasta su fallecimiento, en establecimientos de la Red Sabogal-Callao, hasta el 15 de abril de 2020

En la figura 2 se observa que el tiempo de sobrevida fue mayor en los pacientes con ventilación mecánica. La probabilidad de sobrevida al quinto día fue similar en ambos grupos (43,75 % y 42,86 %); al décimo, todos los pacientes sin ventilación mecánica habían fallecido, mientras que en los pacientes con ventilación mecánica la probabilidad de sobrevida fue 25,00 %, no hubo diferencia significativa (p = 0,17).

Así también se analizó la probabilidad de sobrevida según el esquema terapéutico recibido, no se encontró diferencias significativas en la prueba de log-rank (p = 0,99).



Prueba de log-rank para igualdad de función de sobrevida, p = 0,17 con nivel de confianza al 95 %.

Figura 2. Tiempo de sobrevida de pacientes con COVID-19, según uso de ventilación mecánica, en establecimientos de la Red Sabogal-Callao, hasta el 15 de abril de 2020

DISCUSIÓN

En los 23 pacientes analizados, el sexo masculino, la edad entre 60 a 80 años y comorbilidades como hipertensión arterial y obesidad son las características predominantes. En China, Chen et al. [5] reportaron hallazgos similares; además, para Zhou et al. [16] la edad avanzada es un factor asociado a la mortalidad (p = 0,004), pero el sexo del paciente no presentó una diferencia significativa, lo que contrasta con lo reportado por Zhang et al. [22] que refieren que el sexo masculino es un factor de riesgo para mortalidad (p = 0,001).

En nuestro estudio, los signos y síntomas más frecuentes son disnea, fiebre, tos y taquipnea, con muy pocos casos que presentan confusión, diarrea, náuseas y vómitos. La investigación de Zhou et al. [16], refiere, al igual que nuestro trabajo, que los síntomas más frecuentes al ingreso hospitalario fueron fiebre, tos, expectoración y disnea. También para Chen et al. [5] la fiebre y la tos son las manifestaciones predominantes y, como síntomas poco frecuentes, reportan confusión, náuseas y vómitos.

Las investigaciones señalan como hallazgos de laboratorio más frecuentes a la linfopenia [5,16] y valores elevados de transaminasas y LDH [5]. Una investigación realizada en el Perú refiere la elevación de la proteína C-reactiva, hipoxemia y linfopenia [19]. Estos resultados se asemejan a lo encontrado en el presente estudio.

Al igual que en la mayoría de investigaciones el patrón radiográfico que predomina es el de "vidrio esmerilado" con compromiso bilateral [5,19], lo que podría explicarse por un daño alveolar difuso con infiltrado linfocitario compuesto por CD4+ y CD8+, sobre todo en el espacio intersticial y alrededor de los grandes bronquiolos [23].

El esquema terapéutico empleado fue hidroxicloroquina más azitromicina (39,13 %) y se añadieron corticoides (39,13 %) a pesar de que el Minsa recomienda evitarlos en estos pacientes [10], ya que se tiene evidencia de que el uso de corticoides es un factor de riesgo para mortalidad (RR=2,11; 95 % CI=1,13-3,94; p = 0,019) [24].

Antes de los 20 días de hospitalización, no sobrevivió

ningún paciente; se llega al día cinco con la probabilidad de sobrevida de 43,48 %. Además, se reportan causas finales diversas, en nuestra investigación la única causa final de muerte fue la insuficiencia respiratoria aguda. Respecto al soporte ventilatorio, la falta de acceso a ventilación mecánica podría haber reducido la probabilidad de sobrevida.

Entre las limitaciones y debilidades de nuestra investigación está el pequeño número de pacientes estudiados. Para el análisis de sobrevida, según el esquema terapéutico, se tomaron en cuenta únicamente los días en tratamiento y no los de hospitalización, ya que solo se consideraron los datos registrados en la historia clínica electrónica y no se accedió al Kardex debido al riesgo biológico; por lo tanto, los resultados no son generalizables. Se sugiere realizar investigaciones con una población más numerosa, así como analizar los factores asociados a mortalidad por COVID-19 y mostrar evidencias sobre el esquema terapéutico que brinde mayores probabilidades de sobrevida.

En conclusión, la mayoría de los pacientes fallecidos fueron adultos mayores de sexo masculino, con enfermedades preexistentes (por ejemplo, hipertensión arterial y obesidad) y clasificados como de gravedad moderada a severa al ingreso hospitalario. El mayor tiempo de sobrevida se observó entre los que estuvieron en ventilación mecánica, aunque ninguno sobrevivió más de 20 días hospitalizado.

Contribución de los autores: Manuel Llaro, Bernardo y Karen Campos desarrollaron la idea original del proyecto, la planeación del trabajo, la ejecución del proyecto, la revisión y análisis de los resultados, la elaboración del artículo, la revisión, la adecuación del artículo y la aprobación final del artículo. Manuel Llaro se encargó de la recolección de los datos.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline---covid-19
2. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
3. Instituto Nacional de Salud. Ministra Hinostroza pidió tener confianza en el Sistema de Salud tras confirmarse primer caso de coronavirus en Perú [Internet]. 2020. Disponible en: http://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/ministra-hinostroza-pidio-tener-confianza-en-el-sistema-de-salud-tras-confirmarse
4. Andina Difusión. Ministerio de Salud confirma primera muerte por COVID-19 en Perú [Internet]. Agencia Peruana de Noticias Andina. 2020. Disponible en: https://andina.pe/agencia/noticia-ministerio-salud-confirma-primera-muerte-coronavirus-peru-789125.aspx
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020; 395(10223): 507-13.
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.
7. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020; 41(0): E006.
8. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020.
9. Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome corona virus. Saudi Med J. 2017; 38(2): 196-200.
10. Ministerio de Salud. Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. 2020. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF
11. Organización Panamericana de Salud, Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica. Nuevo coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2020-02/2020-feb-14-phe-actualizacion-epi-covid19.pdf
12. Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time (RT-PCR) panel for detection 2019-nCoV [Internet]. 2020. Disponible en: https://web.archive.org/web/20200130202031/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-detection-instructions.html
13. Instituto Nacional de Salud. Uso de pruebas rápidas para COVID-19 [Internet]. Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cnsp/coronavirus/prueba_rapida/PRUEBAS%20RAPIDAS%20COVID-19%20(REV.%20GOB.).pdf
14. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. PLoS ONE. 2020; 15(3): e0230548.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020; 395(10229): 1054-62.
17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; 1-3.
18. Ministerio de Salud. COVID-19 en el Perú [Internet]. 2020. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
19. Escobar G, Taype W, Ayala R, Arnado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. Rev Fac Med Hum. 2020; 20(2): 180-5.

20. Presidencia de la República. Decreto Supremo que declara en Emergencia Sanitaria a nivel nacional por el plazo de noventa (90) días calendario y dicta medidas de prevención y control del COVID-19. Diario Oficial del Bicentenario "El Peruano". 2020. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-declara-en-emergencia-sanitaria-a-nivel-decreto-supremo-n-008-2020-sa-1863981-2/
21. Rebasa P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. Cir Esp. 2005; 78(4): 222-30.
22. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. Clin Microbiol Infect. 2020; S1198-743X(20): 30217-2.
23. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: the first autopsy series from New Orleans. medRxiv. 2020.
24. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020; S0163-4453(20): 30191-2.

CORRESPONDENCIA:
Karen Elizabeth Campos Correa
Dirección: Av. El muro. Mz C-13 Lt-18, 10 de Octubre.
San Juan de Lurigancho. Lima, Perú.
Teléfono: (01)392-4051 / 959351134
Correo electrónico: elicampos87@gmail.com

Recibido: 24 de abril de 2020
Evaluado: 04 de mayo de 2020
Aprobado: 06 de mayo de 2020

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

ORCID iDs
Manuel Katari Llaro Sánchez https://orcid.org/0000-0002-9282-8301
Bernardo Eyzer Gamarra Villegas https://orcid.org/0000-0002-4680-1861
Karen Elizabeth Campos Correa https://orcid.org/0000-0001-6664-2557

Características clínicas y microbiológicas de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa MBL, tipo NDM, Hospital Geriátrico San Isidro Labrador EsSalud, 2018

Victor Manuel Buendia Sotelo* [1,a] ; Shirley Morales Gutiérrez [1,b]; Jaime Coca Núñez [1,2,c]; Lenin Santos Varas [1,3,d]; José A. Soriano Toyama [1]

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínico-microbiológicas de 7 casos de infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa MBL, tipo NDM, en el Hospital Geriátrico San Isidro Labrador (HG SIL) en el periodo de febrero a mayo de 2018.
Materiales y métodos: Es un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en adultos mayores con infecciones urinarias, neumonías, úlceras sacras e infecciones de herida operatoria que recibieron terapia antibiótica múltiple no protocolizada. El método usado para detectar la MBL fue el de doble disco con ácido fenilborónico (APB) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en los aislados de *Klebsiella pneumoniae* con sensibilidad disminuida a carbapenémicos. La identificación del gen NDM se realizó en el Instituto Nacional de Salud mediante reacción en cadena de la polimerasa.
Resultados: En total, fueron 7 casos positivos para el gen NDM y todos resistentes al meropenem lo que confirmó el brote epidémico. La mortalidad fue 28,6 % (2 de 7 pacientes) pero, debido a la existencia de comorbilidades en todos los casos, no se pudo determinar la mortalidad atribuible.
Conclusiones: Destacan el rol clave inicial del laboratorio para detectar y tipificar las carbapenemasas y las medidas de control integral de las infecciones. Además, son los primeros casos reportados en nuestra red asistencial.

Palabras clave: Infecciones por *Klebsiella*; Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos; Resistencia betalactámica (Fuente: DeCS BIREME).

Clinical and microbiological characteristics of New Delhi MBL (NDM)-producing *Klebsiella pneumoniae* infections at the Hospital Geriátrico San Isidro Labrador EsSalud, 2018

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and microbiological characteristics of seven (7) cases of New Delhi MBL (NDM)-producing *Klebsiella pneumoniae* nosocomial infections at the Hospital Geriátrico San Isidro Labrador (HG SIL) from February to May 2018.
Materials and methods: A descriptive and retrospective study conducted in elderly people with urinary infections, pneumonia, sacral ulcers and surgical wound infection who received multiple non-protocolized antibiotic therapy. The methods used to detect MBLs in the *Klebsiella pneumoniae* isolates that showed decreased sensitivity to carbapenems were the phenylboronic acid-based (PBA) and ethylenediaminetetraacetic acid-based (EDTA) double disk tests. The identification of the NDM gene was performed by polymerase chain reaction at the Instituto Nacional de Salud.
Results: In total, the seven cases were positive for the NDM gene and resistant to meropenem, which confirmed the epidemic outbreak. Mortality accounted for 28.6 % (2 of 7 patients) of the cases. However, due to the presence of comorbidities in all cases, the attributable mortality could not be determined.
Conclusions: Labs have a key initial role for detecting and classifying the carbapenemases and the measures of comprehensive control of infections. The aforementioned cases are the first ones reported in our healthcare network.

Keywords: *Klebsiella* infections; Carbapenem-Resistant enterobacteriaceae; Beta-Lactam resistance (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Geriátrico San Isidro Labrador, Red Prestacional Almenara-EsSalud. Lima, Perú.
2 Universidad Peruana Cayetano Heredia Facultad de Medicina. Lima, Perú.
3 Universidad Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
a Master en Gerencia de servicios de Salud, egresado del Doctorado de salud pública.
b Postgrado Universidad Federico Villarreal.
c Especialista en Microbiología.
d Tecnólogo médico.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

Las infecciones intrahospitalarias, catalogadas como infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), son un problema de salud pública en todo el mundo por la multirresistencia bacteriana generada a varios antimicrobianos de última generación, lo que deviene en una elevada mortalidad e incremento significativo de los costos de atención. Estos efectos constituyen un serio desafío para las instituciones prestadoras de servicios salud y también para el paciente, su familia, la comunidad y el Estado [1,2].

Las IAAS se presentan en países desarrollados y en desarrollo. Se estima que 1,4 millones de pacientes adquieren una infección nosocomial diariamente, y que dos millones adquirirán una infección intrahospitalaria cada año durante su estadía en establecimientos de Estados Unidos de Norteamérica y, de ellos, cerca de 90 000 morirán debido a estas infecciones [3].

Desde 2007, en el grupo de los productores de metalobetalactamasa (MBL), han aparecido unos microorganismos con un mecanismo de resistencia especial, denominado Nueva Delhi metalobetalactamasa (NDM), que son resistentes a todos los antibióticos betaláctamicos, excepto al aztreonam [4]. En el 2011, este mecanismo se detectó en Guatemala [5] y dos años después, en Colombia [6]. Al año siguiente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la salud (OMS) reforzaron sus recomendaciones para las IAAS y destacaron la importancia de establecer medidas de prevención oportunas y control de la infección en los establecimientos de salud, así como para la vigilancia y detección de este mecanismo de resistencia.

En 2016, en un hospital de Cusco (Perú) se reportaron tres casos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. El mecanismo de resistencia no se identificó pero estaría mediado por enzimas tipo carbapenemasas, principalmente, del tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) o NDM, que ya estarían en nuestro país desde hace algunos años en condiciones de subrregistro, por la falta de experticia y de medios de identificación [7]. Estas infecciones tienen una mortalidad global mayor de 50 %, aunque en el Perú alcanzaron el 55 % en una serie de nueve casos [8].

El Hospital Geriátrico San Isidro Labrador (HGSIL) de EsSalud es un establecimiento de nivel II-E de mediana estancia para la población adulta mayor referida de los establecimientos de salud pertenecientes a la Red Desconcentrada Almenara. Su principal proveedor de pacientes es el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), en un porcentaje que oscila entre 54,4 a 58,5 % [9]. Desde el 2016 se ha reportado la presencia de bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas [10], que serían *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, pero hay una escasa evidencia para su diagnóstico clínico y manejo oportuno.

Entre febrero y abril de 2018 se detectaron en este hospital siete casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* MBL, subtipo NDM. Estos pacientes fueron referidos a nuestro centro asistencial desde el HNGAI con otros diagnósticos para continuar sus tratamientos. En el presente estudio se describen las características clínicas y microbiológicas de los casos detectados y confirmados por estudio molecular (reacción en cadena de la polimerasa o PCR, de sus siglas en inglés) en el Instituto Nacional de salud (INS) que representan los primeros casos identificados y reportados en el Seguro Social (EsSalud).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo y retrospectivo de 7 casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* MBL tipo NDM durante su hospitalización en el HGSIL en el periodo de febrero a mayo de 2018. El recojo y manejo de datos se realizó luego del control del brote epidémico. Se revisaron las historias clínicas y los registros de laboratorio de los pacientes clasificados de infección por *K. pneumoniae*.

Variables y mediciones

Para definir un caso infectado se consideraron los siguientes aspectos clínicos y microbiológicos registrados en las historias clínicas: procedencia del HNGAI, fiebre >38°C, escalofríos, malestar general, taquicardia, herida infectada, leucocitosis con desviación izquierda, proteína C-reactiva mayor de 10 mg/L y cultivo positivo a *Klebsiella pneumoniae* MBL, NDM en fuente seleccionada. Las muestras se sembraron en agares sangre, Mac Conkey y chocolate. La identificación y sensibilidad bacteriana se realizó en el analizador microbiológico modelo MicroScan (autoSCAN-4 System Beckman Coulter®). En las cepas con sensibilidad disminuida a carbapenémicos, las carbapenemasas se detectaron con el método de la inactivación del meropenem y sinergia de doble disco con ácido fenilborónico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). El gen NDM se identificó con la reacción en cadena de la polimerasa convencional en el Instituto Nacional de Salud (laboratorio de referencia).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se calcularon las frecuencias y porcentajes de las variables. Se empleó el programa SPSS v 23 para el análisis descriptivo de las medidas de tendencia central y dispersión.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HNGAI (carta N°038-CIEI-OCID HNGAI del 24-08-2018 y con NIT: 753-2018-1474).

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.04

RESULTADOS

Por tratarse de un estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de 7 casos infectados por *Klebsiella pneumoniae* MBL tipo NDM presentamos las características clínicas y microbiológicas encontradas en cada uno de estos casos (Tabla 1):

Caso n.° 1
Paciente varón de 90 años, casado, procedente del servicio de Ortopedia y Traumatología del HNGAI, posoperado de fractura de cadera derecha y trauma uretral, portador de sonda vesical. Había recibido ertapenem, ceftriaxona, imipenem y vancomicina. Ingresó al hospital el 19-05-2018 para continuar tratamiento. Presentó con fiebre > 38°C, malestar general, taquicardia (100-120 por min), leucocitosis (10 280/mm^3) y proteína C-reactiva: 145 mg/L. Se aisló en orina *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, productora de carbapenemasa confirmado como tipo NDM en INS. Evolucionó con cirrosis hepática, úlcera sacra, insuficiencia renal, septicemia. Recibió vancomicina, meropenen y colistina. Falleció luego de 28 días de hospitalización. El microorganismo aislado fue resistente al meropenem, imipenem y ertapenem, pero sensible a la amicacina, colistina, levofloxacina y nitrofurantoína.

Caso n.° 2
Mujer de 92 años, casada, procedente del servicio de Medicina del HNGAI con cirrosis hepática, encefalopatía, dismovilidad, sin antibioticoterapia previa. Ingresó el 19-04-2018 para continuar tratamiento. Estuvo hipotérmica, con escalofríos, malestar general, taquicardia 110 por minuto, leucocitosis en 10 050 /mm^3 y proteína C-reactiva: 182 mg/L. En el aspirado endotraqueal se aisló *Klebsiella pneumoniae* BLEE (betalactamasa de espectro expendido) positiva, productora de carbapenemasa confirmado como tipo NDM en INS. Presentó neumonía, septicemia, oliguria. Recibió imipenem, ceftriaxona, y ciprofloxacina. Falleció luego de 11 días de hospitalización. La bacteria aislada fue resistente al meropenem, imipenem y ertapenem, sensible a la amicacina y la colistina, e intermedio a la levofloxacina.

Caso n.° 3
Varón de 77 años, casado, proviene de Cirugía General y UCI (HNGAI). Posoperado de estrechez uretral y con sonda Foley, traqueotomizado, con enfermedad de Parkinson y úlcera sacra por presión. Había recibido meropenem y vancomicina. Ingresó el 06-02-2018 para continuar la antibioticoterapia. Cursó con fiebre de 38 °C, malestar general, taquicardia 96 por minuto, leucocitos en 7000 x mm^3. En la secreción de herida sacra aislaron *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, productora de carbapenemasa confirmado como tipo NDM en INS en secreción de herida sacra. Recibió vancomicina y levofloxacina. Luego de 20 días de hospitalización, salió de alta mejorado y con hemocultivo negativo. El microorganismo aislado fue resistente a meropenem, pero sensible a amicacina, colistina, cefalotina, cefoxitina, ciprofloxacina y tigeciclina.

Caso n.° 4
Varón de 79 años, casado, procedente del servicio de Cirugía de Esófago y Estómago (HNGAI), postgastrectomizado por neoplasia gástrica, con infección de herida operatoria e hipertrofia prostática. Recibió ciprofloxacina e ingresó al hospital el 27-02-2018 para continuar antibioticoterapia. Evolucionó con febrícula de 37,5 °C, escalofríos, malestar general, taquicardia 90 por minuto, leucocitosis 10 410/cc, y proteína C-reactiva 256 mg/L. Se aisló en secreción de herida operatoria *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, productora de carbapenemasa confirmado como tipo NDM en INS. Recibió imipenem, amicacina, levofloxacina y clindamicina. Sale de alta mejorado, luego de 22 días de hospitalización. La bacteria aislada fue resistente a meropenem, imipenem, y ertapenem, pero sensible a amicacina y colistina.

Caso n.° 5
Varón de 59 años, conviviente, procedente del Servicio de Neurología del HNGAI, sin antibioticoterapia previa, con enfermedad cerebro vascular isquémica, síndrome confusional agudo e hipertensión arterial. Ingresó a este hospital el 04-04-2018 para rehabilitación y tratamiento clínico. Presentó fiebre de 38°C, escalofríos, malestar general, taquicardia 98 por minuto, leucocitos en 7990 x mm^3 y proteína C-reactiva en 72,9 mg/L. Cursó con infección del tracto urinario y se aisló en orina Klebsiella pneumoniae BLEE positiva, productora de carbapenemasa confirmado como tipo NDM en INS. Recibió meropenem y vancomicina. A los 20 días de hospitalización, sale de alta mejorado. El microrganismo aislado fue resistente al meropenem, imipenem, y ertapenem, pero sensible a la amicacina, colistina, levofloxacina, nitrofurantoína y tigeciclina.

Caso n.° 6
Mujer de 87 años, viuda, procedente del Servicio de Medicina del HNGAI, portadora de neoplasia de vesícula biliar metastásica al hígado, hipertensa, con hernia epigástrica y dependiente total en sus necesidades. Había recibido clindamicina e imipenen. Ingresó a este hospital el 06-03-2018 para tratamiento paliativo. Presentó febrícula de 37,8 °C, malestar general, taquicardia 98 por minuto, leucocitosis en 11 940 x mm3 y proteína C-reactiva: 72 mg/L. Cursó con deterioro cognitivo y requirió sonda Foley. En la orina se aisló *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, productora de carbapenemasa confirmado como tipo NDM en INS. Se trató la infección urinaria con ceftriaxona. Sale de alta, ya mejorada, a los 11 días de hospitalización. El microorganismo aislado fue resistente al meropenem y ertapenem, pero sensible a imipenem, amicacina, colistina, levofloxacina y tigeciclina.

Caso n.° 7
Mujer de 81 años, soltera, procedente del servicio de

Cirugía de Esófago y Estomago del HNGAI, operada de neoplasia gástrica grado II (que se complicó con síndrome pilórico posoperatorio), con desnutrición moderada y sin antibioticoterapia previa. Ingresó a este hospital el 23-03-2018 para continuar tratamiento. Presentó fiebre 38°C, malestar general. taquicardia 94 por minuto, leucocitosis en 17 000 mm³ y proteína C-reactiva 12,4 mg/l. Estuvo intubada en UCI y en la secreción endotraqueal se aisló *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, productora de carbapenemasa confirmada como tipo NDM en INS, por lo que había recibido ceftriaxona y metronidazol. Sale de alta mejorada a los 12 días de hospitalización. El microorganismo aislado fue resistente al meropenen, imipenem y ertapenem. pero sensible a la amicacina, colistina, levofloxacina y tigeciclina.

Del total de pacientes adultos mayores estudiados, 4 eran hombres y 3 mujeres, con una edad media de 80 años y rango de 77 a 92 años. Todos los pacientes procedieron del HNGAI, donde estuvieron hospitalizados en los servicios de Emergencia, Ortopedia y Traumatología, Medicina, UCI, Cirugía General, Cirugía de Esófago y Estómago y Neurología (Tabla 1).

En 2 casos se diagnosticaron infecciones del tracto urinario (ITU), 2 septicemias, 1 úlcera sacra infectada, 1 infección de herida operatoria y 1 neumonitis aspirativa. En todos los casos se presentaron comorbilidades. Las fuentes de aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* fueron orina (42 %), secreción de herida (28,5 %) y aspirado bronquial (28 %). Cuatro pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo (57 %) que incluyó cefalosporinas de tercera y cuarta generación. El promedio de permanencia hospitalaria fue de 18 días (desviación estándar: 6,1 días) con un rango de 11 a 28 días.

Los dos pacientes fallecidos por sepsis presentaron hepatopatía crónica como antecedente y comorbilidad. Todos los casos recibieron tratamiento con antibiótico, entre ellos destacan las asociaciones entre carbapenémicos y quinolonas. Asimismo, en todos los casos, el mecanismo de resistencia bacteriano fue la acción de enzimas productoras de MBL y betalactamasa de espectro extendido (BLEE).

Tabla 1. Características de los pacientes infectados por Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa MBL y NDM en el Hospital San Isidro Labrador. EsSalud 2018.

Caso	Edad-años	Sexo	Procedecia HNGAI y servicio	Diagnóstico de infección	Comorbilidad	Fuente de de aislamiento	Tratamiento antibiótico previo en hospital de origen	Días de estancia hospitalaria	Mortalidad	Tratamiento antibiótico
1	90	M	Trauma-tología	Septicemia por ITU	Posoperado fractura de cadera derecha. Hepatopatía crónica	Orina	Ertapenem Ceftriaxona Clindamicina Imipenem	28	SÍ	Vancomicina Meropenem Colistina
2	92	F	Medicina	Septicemia por neumonía	Cirrosis hepática	Aspirado endotraqueal	No	11	SÍ	Imipenem Ciprofloxacina Ceftriaxona
3	77	M	UCI Cirugía General	Úlcera sacra infectada grado IV	Enf Parkinson, Traqueosto-mía, Sonda Foley HTA HPB	Secreción de herida sacra	Meropenem Vancominica	20	NO alta	Vancomicina Levofloxacina
4	79	M	Cirugía de Esófago y Estómago	Infección de herida operatoria post gastrecto-mía	NM gástrica	Secreción de Hda operatoria	Ciprofloxacina	22	NO alta	Imipenem Amikacina Levofloxacina Clindamicina
5	59	M	Neurología	ITU nosocomial	ECV hemorrágico HTA Demencia	Orina	No	20	NO Alta	Meropenem Vancomicina
6	87	F	Medicina Interna.	ITU nosocomial	Neo Biliar. Colelitiasis, HTA, Sobrepeso	Orina	Clindamicina Imipenem	14	NO Alta	Ceftriaxona

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.04

Caso	Edad-años	Sexo	Procedecia HNGAI y servicio	Diagnóstico de infección	Comorbilidad	Fuente de de aislamiento	Tratamiento antibiótico previo en hospital de origen	Días de estancia hospitalaria	Mortalidad	Tratamiento antibiótico
7	81	F	Medicina Interna. Serv de Esófago y Estómago	Neumonitis aspirativa	Post. Neo gástrico, sin pilórico, HTA	Aspirado endotraqueal	No	12	NO Alta	Ceftriaxona Metronidazol

HNGAI: Hospital Nacional Guillermo Almenara; ITU: Infección del tracto urinario.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, HTA: Hipertensión arterial, HPB: Hipertrofia prostática benigna
NM: Neoplasia, ECV: Enfermedad cerebrovascular.

Sobre la resistencia antibiótica, se observó que el patrón de resistencia al meropenem alcanzó al 100 % de cepas. Para el caso del imipenem y el ertapenem la resistencia encontrada fue de 71 % y 86 %, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Patrón de resistencia de los carbapenémicos en la infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa MBL y NDM en el Hospital San Isidro Labrador. EsSalud 2018

	Meropenem		Imipenem		Ertapenem	
Caso	CIM	Interpretación	CIM	Interpretación	CIM	Interpretación
001	4	R	4	R	>1	R
002	8	R	8	R	>1	R
003	4	R	≤1	S	≤0,5	S
004	>8	R	4	R	>1	R
005	8	R	8	R	>1	R
006	>8	R	≤1	S	>1	R
007	>8	R	8	R	>1	R
Resistencia n (%)	7 (100 %)		5 (71 %)		6 (86 %)	

Respecto al perfil de susceptibilidad a los antibióticos no carbapenémicos de cepas de *Klebsiella pneumoniae*, se aprecia que, en todos los casos, las cepas fueron sensibles a la amicacina con un CIM de ≤ 16 y a la colistina con un CIM ≤ 2. Todas las cepas fueron resistentes a la amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactan, aztreonam, cefepima, cefoxitina, cefuroxima, gentamicina, piperazilina/tazobactam, tobramicina y trimetropim/sulfametoxazol.

DISCUSIÓN

Los 7 casos de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* descritos en este estudio son los primeros reportados en nuestro hospital, en la Red Desconcentrada Almenara y en EsSalud, pero el segundo reporte a nivel nacional después de los primeros casos reportados en el Hospital Dos de Mayo, Lima [8]. Los casos del Hospital Dos de Mayo fueron, en total, 9 (4 varones y 5 mujeres). De ellos, 5 estaban infectados y 4 colonizados, hospitalizados en UCI, la mayoría eran neuroquirúrgicos, con edad media de 56 años, mortalidad global de 55,5 % y tiempo de hospitalización prolongado. Todos los casos presentaron comorbilidades. Las capas aisladas fueron BLEE (+) y, en todos los casos, hubo susceptibilidad antimicrobiana a la amicacina (CIM ≤ 18), hallazgo semejante a lo descrito en el nuestro estudio.

La infección predominante fue la del tacto urinario (42 %) que, en un caso, derivó en septicemia mortal. Un resultado similar se encontró en 4 de 16 casos reportados de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en el Hospital Virgen del Camino-Pamplona [11]. Los siete casos presentaron comorbilidad variable, sin embargo, llama la atención la hepatopatía crónica en los dos casos de pacientes fallecidos.

Las otras fuentes de aislamiento en donde se encontró al microorganismo fueron la secreción de herida operatoria y el aspirado endotraqueal. Este hallazgo permite deducir

que la bacteria puede desplazarse a diversos órganos y tejidos y no solo a las vías urinarias cuando las condiciones le favorecen [12].

El 57 % de nuestros pacientes recibieron tratamiento antibiótico anterior en el establecimiento de procedencia (HNGAI), y los 9 del Hospital Dos de Mayo [8] recibieron también antibióticos previamente. Esta situación constituye un factor de riesgo importante para la aparición de infecciones multirresistentes, como se reportó en el Hospital Universitario de Bogotá el 2011 [13].

La mortalidad en el nuestro estudio fue de 28,6 % (2 de 7 pacientes), que no es muy alta si se considera que en otros reportes varía del 55 % al 68 % [6] y en el Instituto Nacional de Salud es del 47 al 68 % [14]. Esta mortalidad estuvo asociada a la coexistencia de hepatopatía crónica en nuestros dos fallecidos que no tuvieron mejoría pese al tratamiento con tres antibióticos: en el primer caso se empleó vancomicina, meropenem y colistiva, y en el segundo caso utilizaron imipenem, ciprofloxacina, y ceftriaxona. Cabe mencionar que no se existía una hepatopatía en los pacientes que sobrevivieron.

La terapia antibiótica recibida en los casos no mortales fue variada, y solo en uno se prescribió amicacina (según sensibilidad del antibiograma), lo que nos indica que no existe un protocolo consensuado ni programa de optimización sobre el manejo antibiótico en nuestro hospital, lo que constituye una tarea pendiente que debe laborarse a la brevedad, en nuestro caso, por la instancia competente que es Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) EsSalud. Al respecto, Salgado [15] se refiere a los carbapenémicos como "los elegidos" para una base de terapia combinada con las polimixinas, fosfomicina o la gentamicina/ aminoglucósido, con resultados relativamente buenos tanto *in vitro* como *in vivo*.

En todos los pacientes, los mecanismos de resistencia bacteriana encontrados fueron la producción de carbapenemasas tipo MBL y la de betalactamasas tipo BLEE. Esto tuvo relevancia por las características clínicas halladas y la mortalidad encontrada, ya que este tipo de resistencias nos deja con escasas alternativas terapéuticas viables [16].

El patrón de resistencia a los carbapenémicos de la *Klebsiella pneumoniae* hallado se caracterizó por resistencia al meropenem en todos los casos y sensibilidades reducidas al imipenem y al ertapenem. Ante esta multiresistencia progresiva y en aumento, algunos autores recomiendan la terapia antibiótica combinada, en la que se agrega colistina o fosmicina a altas dosis, que se puede modificar según la CIM del antibiograma [17].

La susceptibilidad de las cepas encontradas a los antibióticos no carbapenémicos (22 elegidos en total) se caracterizó por una sensibilidad total a la amicacina y a colistina, y en segundo lugar a tigeciclina, seguido de levofloxacina y nitrofurantoína. Esta sensibilidad total a la amicacina fue reportada en el Hospital Dos de Mayo de Lima, pero no sería un patrón fenotípico usual [8]. En contraste, en el Reino Unido se observó una resistencia emergente (asociada al gen RmtF) a los aminoglucósidos en 14 % de los casos estudiados [18]. Otro hallazgo importante en este trabajo es haber encontrado 100 % de resistencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* a la ampicilina, aztreonam, cefepima, cefoxitina, cefuroxima, gentamicina, piperazilina/tazobactam, tobramicina, y sulfametoxazol/ trimetoprima. Por esta razón, la tendencia actual es usar combinaciones relativamente nuevas de antibióticos, como se hizo en un hospital colombiano, que asoció imipenem con ciprofloxacina en un brote de *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 en una UCI neonatal [6]. Asimismo, una asociación antibiótica actual es la de una cefalosporina (cefotaxima o ceftriaxona) y un carbapenémico [19], y otras asociaciones clásicas como un carbapenémico con colistina o tigeciclinaque muestra una reducción de la mortalidad por *Klebsiella pneumoniae* [20].

El proceso de detección del mecanismo de resistencia involucrado se prolongó, usualmente, entre 5 y 7 días en cada muestra, a las cuales, además, se les tuvo que realizar pruebas complementarias, algunas veces fuera del hospital como el caso de la PCR. Para ello requerimos de coordinaciones transversales, el uso de protocolos consensuados y actualizados entre las redes de atención; asimismo, contar con personal de laboratorio entrenado y comprometido.

Será conveniente realizar otros trabajos de investigación que podrían abarcar el componente prospectivo para conocer la evolución de la enfermedad, la existencia de portadores sanos de *Klebsiella pneumoniae* y proseguir con las medidas y estrategias generales de control y prevención de las infecciones asociadas a la atención de salud. Además, continuar con la realización de vigilancia y control epidemiológico de la IAAS y seguir con la identificación de cepas productoras de carbapenemasas, ya que se diseminan fuera de instituciones de salud y llegan a la comunidad.

Asimismo, se recomienda la elaboración de los protocolos validados de manejo de las infecciones severas por enterobacterias y otros bacilos gramnegativos, y alinearse a las recomendaciones de la OMS relativas a usar la herramienta informática WHONET- SatScan en la detección de brotes epidémicos en tiempo real para lo que se debe asignar a personal competente en esta labor.

Contribuciones de autoría: El Dr. Víctor Buendía Sotelo ha participado en la concepción del artículo, recolección de datos, análisis e interpretación, redacción y aprobación de

la versión final. Además, la Dra. Shirley Morales Gutiérrez, el TM Jaime Coca Núñez y el TM Lenin Santos Varas contribuyeron en la redacción del protocolo, y análisis de datos. El estadístico José A. Soriano Toyama contribuyó en la confección de tablas y el análisis estadístico. La Dra. Shirley Morales Gutiérrez, el TM Jaime Coca Núñez y el TM Lenin Santos Varas intervinieron el análisis e interpretación de datos, redacción final de estudio. El Dr. Juan Guanira nos asesoró en la versión final y revisión crítica del artículo.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardo D, Dennehy PH, Halverson P, Fishman N, Kohn M, Murphy CL, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(11): 1101-5.
2. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(2): 108-13.
3. Unahualekhaka A. Epidemiología de las infecciones asociadas a la atención de salud. 2018. Disponible en: https://www.theific.org/wp-content/uploads/2014/08/Spanish_ch3_PRESS.pdf
4. Yong D, Toleman MA, Giske GC, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamasa gene, bla (NDM-1), and a novel erythromicin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemoter. 2009; 53(12): 5046-54.
5. Pasterán F, Albornoz E, Faccone D, Gómez S, Valenzuela C, Morales M, et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. J Antimicrob Chemoter. 2012; 67(7): 1795-7.
6. Escobar Pérez JA, Olarte Escobar NM, Castro-Cardozo B, Valderrama Márquez IA, Garzón Aguilar MI, Martínez de la Barrera L, et al. Outbreak of NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* in a Neonatal Unit in Colombia. Antimicrob Agents Chemoter. 2013; 57(4): 1957-60.
7. Espinoza JC. Presencia de casos de *Klebsiella pneumoniae* y/o *Staphylococus aureus* meticilino resistentes en pacientes del servicio de medicina del Hospital Antonio Lorena-Cusco. Alerta Epidemiológica N° 001-2016. Disponible en: http://www.diresacusco.gob.pe/inteligencia/epidemiologia/alertas/alertas2016/ALERTA%20%20EPIDEMIOLOGICA%20001-2016.pdf
8. Resurrección-Delgado C, Montenegro-Idrogo JJ, Chiappe-Gonzalez A, Vargas-Gonzales R, Cucho-Espinoza C, Mamani-Condori DH, et al. *Klebsiella pneumoniae Nueva Delhi* metalo-betalactamasa en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2017; 34(2): 261-7.
9. Hospital Clínica San Isidro Labrador. Reporte de referencias recibidas en el Hospital II San Isidro Labrador de febrero a mayo 2018. EsSalud; 2018.
10. Hospital Clínica San Isidro Labrador. Reporte anual mensualizado de incidencia de microrganismos productores de BLEE y carbapenemasas. Servicio de Patología Clínica-EsSalud; 2017.
11. Carrasquer Pirla T, Solano Luque M, Martínez Martínez J, Oliver Caldes A, Clemos Matamoros S. Infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas OXA-48: experiencia de 4 casos. Rev Clin Esp. 2015; 215(Espec Congr): 1088.
12. Bush LM. Infecciones por *Klebsiella, Enterobacter y Serratia*. Manual MSD. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-pe/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas/infecciones-por-klebsiella-,-enterobacter-y-serratia
13. Alvarez C, Linares C, Gomez CH, Al L, Gil F, Puerta J, et al. Factores de riesgo para infección o colonización por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un hospital Universitario de tercer nivel, Bogotá, 2009-2010. VIII Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Armenia; 2012.
14. Instituto Nacional de Salud. Protocolo para detección de KPC en enterobacterias. Lima: Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. 2014.
15. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Rev Esp Quimioter. 2015; 28(Suppl. 1): 12-5.
16. Rodríguez-Noriega E, León-Garnica G, Petersen-Morfín S, Pérez-Gómez HR, González Díaz-E, Morfín-Otero R. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. Biomédica. 2014; 34(Suppl. 1): 181-90.
17. Martinez Sagasti F, González Gallego MA, Moneo González A. Monoterapia vs. terapia combinada en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas multiresistentes. Rev Esp Quimioter. 2016; 29(Suppl. 1): 43-6.
18. Hidalgo L, Hopkins KL, Gutierrez B, Ovejero CM, Shukla S, Douthwaite S, et al. Association of the novel aminoglycoside resistance determinant RmtF with NDM carbapenemasa in India and UK. J Antimicrob Chemosther. 2013; 68(7): 1543-50.
19. Web MD. What is *Klebsiella pneumoniae* infection? [internet]. 2018. Disponible en: https://www.webmd.com/a-to-z-guides/klebsiella-pneumoniae-infection#1
20. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psichogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenes. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(4): 2322-8.

Correspondencia:
Victor Manuel Buendia Sotelo
Dirección: Av. Javier Prado 8466 Urb. Los portales, Ate. Lima - Perú.
Teléfono: 993476851
Correo Electrónico: victor_buendia1949@yahoo.com

Recibido: 08 de abril de 2019
Evaluado: 01 de julio de 2019
Aprobado: 24 de julio de 2019

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

ORCID iDs
Víctor Buendía Sotelo https://orcid.org/0000-0001-8405-6105
Shirley Morales Gutiérrez https://orcid.org/0000-0002-9702-9904
Jaime Coca Núñez https://orcid.org/0000-0002-4878-8234
Lenin Santos Varas https://orcid.org/0000-0001-5633-9618

Relación entre el índice gradiente dióxido de carbono/gradiente arteriovenoso de oxígeno y lactato en el choque séptico por neumonía

Washington Alfonso Trujillo-Ulloa* [1, a]; José Elías Cabrejo Paredes [2, b]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación del índice gradiente de dióxido de carbono/gradiente arteriovenoso de oxígeno y lactato en pacientes con neumonía complicada y choque séptico en áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote durante el periodo 2018 y 2019.
Materiales y métodos: Estudio de tipo cuantitativo, observacional, correlacional y longitudinal de tendencias. La unidad de análisis está constituida por los pacientes con neumonía complicada por choque séptico que presentan lecturas de índice de gradiente dióxido de carbono / gradiente arteriovenoso de oxígeno y lecturas de lactato.
Resultados: Se incluyeron 90 pacientes con neumonía complicada por choque séptico. El presente trabajo de investigación demuestra una fuerte relación entre el índice de gradiente de gases y el lactato sérico: al inicio, 3 horas, 6 horas y a las 12 horas, de iniciado y monitorizado estos pacientes.
Conclusiones: El índice del gradiente de dióxido de carbono/gradiente concentración arterio venoso de oxígeno > 1.4, se relaciona con el lactato sérico, en pacientes con shock séptico por neumonía.

Palabras clave: Dióxido de carbono; Consumo de oxígeno; Choque séptico; Hipoxia de la célula (Fuente: DeCS BIREME).

Relationship between carbon dioxide gradient/arteriovenous oxygen gradient index and lactate in septic shock secondary to pneumonia

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between carbon dioxide gradient/arteriovenous oxygen gradient index and lactate in patients with pneumonia complicated by septic shock in areas delivering care for critically ill or injured patients of the Hospital III EsSalud Chimbote between 2018 and 2019.
Materials and methods: A quantitative, observational, correlational, longitudinal trend study. The study population consisted of patients with pneumonia complicated by septic shock who had carbon dioxide gradient/arteriovenous oxygen gradient index and lactate readings.
Results: Ninety (90) patients with pneumonia complicated by septic shock participated in the research. The present study showed a robust relationship between gas gradient index and serum lactate when monitoring patients at baseline, 3 hours, 6 hours and 12 hours.
Conclusions: There is a relationship between carbon dioxide gradient/arteriovenous oxygen gradient index (> 1.4) and serum lactate levels in patients with septic shock secondary to pneumonia.

Keywords: Carbon dioxide; Oxygen consumption; Shock, septic; Cell hypoxia (Source: MeSH NLM).

1 Hospital III EsSalud, Unidad de Cuidados Intensivos. Chimbote, Perú.
2 Universidad Nacional de Trujillo, Escuela de Posgrado. Trujillo, Perú.
a Médico intensivista, Doctor en Medicina.
b Profesor Principal del Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina.
*Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.05

INTRODUCCIÓN

La neumonía es una de las principales causas de morbimortalidad en la comunidad y ocasiona un importante número de fallecimientos en los hospitales. El agente etiológico más frecuente es el neumococo y se estima que la resistencia de esta bacteria a la penicilina podría encontrarse alrededor del 22 % [1,2].

La sepsis es la afección bacteriana que aparece cuando la respuesta del huésped a una infección causa una disfunción orgánica sistémica en el huésped. Además, sigue predominando como una importante entidad relacionada a morbilidad y mortalidad [3,4], por lo que se convierte en un gran problema de salud en todo el mundo, especialmente, en los países en vías de desarrollo donde impacta seriamente en la salud pública y en la economía [5]. De acuerdo a investigaciones recientes, la sepsis contribuye o causa entre un tercio y la mitad de todas las muertes en hospitales de Estados Unidos [6,7].

La sepsis es un cuadro muy frecuente en el área de observación de una emergencia hospitalaria. En las unidades de cuidados intensivos representa, aproximadamente, el 20 % de los motivos de ingreso a esta unidad y, asimismo, continúa siendo la principal causa de muerte a nivel mundial [8]. Las estimaciones de la incidencia y el resultado de la sepsis en muchos países desarrollados varían un tanto con respecto a los generados en los Estados Unidos, pero todos los datos disponibles confirman que todavía es un importante problema de salud pública [3]. Los factores que aumentan el riesgo de sepsis en los países con ingresos intermedio y bajo son la pobreza, la superpoblación, una atención sanitaria básica inadecuada, programas inadecuados de higiene y salud pública y, en algunas naciones, una prevalencia muy elevada de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Una realidad muy cercana es la que describe el estudio de Arroyo Sánchez et al. que reporta 34 % de incidencia de sepsis en pacientes que ingresaron a UCI [8].

En los Estados Unidos, entre 1979 y 2000, se identificaron 10 319 418 casos de sepsis, que fue más común en varones que en mujeres (media anual riesgo relativo 1,28; 95 % intervalo confidencia 1,24 a 1,32) y en las personas de raza no blanca que en las de raza blanca (media anual riesgo relativo 1,90; 95 % intervalo confidencia 1,81 a 2,00). Durante ese periodo también se evidenció un incremento anual de la incidencia de sepsis, que pasó de 8,7 % (aproximadamente, 164 000 casos o 82,7 por cada 100 000 habitantes) a cerca de 660 000 casos (240,4 por cada 100 000 habitantes).

Durante el periodo 1979 a 1984, la tasa de mortalidad cayó de 27,8 % a 17,9 % con predominio en la población de raza negra [5,9]. En el año 2001, Angus et al. utilizaron datos administrativos para estimar que hubo 751 000 casos (3,0 por 1000 habitantes) de sepsis en los Estados Unidos anualmente, de los cuales la mitad fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), lo que incrementó en promedio 20 días la estancia hospitalaria, y elevó de manera significativa los costos de atención: USD 22 100 por caso y USD 16 500 millones de gasto anual en ese país [9], y así conllevó a más de 200 000 muertes por año. De otro lado, en Australia, durante los años 2007 y 2008, la incidencia de sepsis fue, 1180 por cada 100 000 habitantes, aproximadamente [3,10].

A inicios del siglo veinte, se realizaron estudios prospectivos sobre la mortalidad por sepsis en el mundo. En ellos, las tasas fueron muy variables entre cada país; por ejemplo, la mortalidad en Brasil fue del 46,9 %; en Noruega, del 27 %; en Australia, de 37,5 %; y en Francia, 41,9 %. Durante el año 2003, en Europa, Canadá e Israel la mortalidad osciló entre el 19,6 % y 49,3 %; en Estados Unidos alcanzó el 47,3 %; finalmente, en Pakistán se aproximó al 90 %; estas variaciones dependen de la velocidad y severidad de la instalación de la injuria[3,8]. Asimismo, el cuadro de sepsis influye en los altos costos hospitalarios, estadías hospitalarias prolongadas, deficiente calidad de vida de los pacientes al alta de la unidad de cuidados intensivos, etc. [5].

A pesar del avance de las últimas décadas en el manejo de pacientes críticos con cuadros de sepsis y choque séptico, la alta mortalidad (alrededor del 30 %) sigue predominando de manera invariable, con una tendencia a incrementarse, lo que ha motivado la expectativa de los expertos mundiales por el mejoramiento de la "Campaña de Sobrevivencia a la Sepsis" [4]. Hoy en día, está vigente la guía del año 2016 que pone énfasis en la reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (choque séptico). Dichas conductas terapéuticas deben iniciarse tan precozmente como se reconozca el estado de hipoperfusión y sin retrasar el ingreso a la unidad de cuidados intensivos [11].

La investigación prospectiva observacional realizada en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de la Pontificia Universidad Católica de Chile (julio de 2011 a noviembre de 2012) consistió en determinar el momento para la suspensión la resucitación por fluidos. Tuvo como determinantes terapéuticos a la normalización de la saturación venosa central de oxígeno ($ScvO_2$) y/o lactato. Intervinieron 104 pacientes con choque séptico con hiperlactatemia, con mediciones al inicio, a las 2, 6 y 24 horas del manejo en UCI, y los resultados fueron los siguientes: a las 6 horas de iniciado el manejo en UCI, los niveles de $ScvO_2$, gradiente arteriovenoso central de PCO2, el lactato se normalizaron de manera más lenta comparado con la línea base (4,0 mmol vs 2,7 mmol, $p < 0,01$), y solo el 52 % de los pacientes alcanzaron la normalidad a las 24

horas del tratamiento [12].

El manejo del choque séptico se basa en lograr alcanzar, en el menor tiempo posible, niveles de presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg, presión arterial media (PAM) ≥ 65 mm Hg, diuresis ≥ 0,5 ml/kg/hora, saturación venosa central ($ScvO_2$) > 70 % y normalización del lactato sérico <4 mmol/L. Estos objetivos logrados muchas veces no reflejan el constante desequilibrio celular entre el aporte y la demanda de oxígeno, y en consecuencia la hipoperfusión se mantiene. [13,14].

En la última década, el análisis de los gases arteriales muestra efectos beneficiosos en la evaluación de la adecuada perfusión tisular durante el choque séptico [15]. En el contexto un cuadro refractario a todo tipo de intervención terapéutica, los estudios evidencian que existe una buena correlación entre el desequilibrio de la presión venosa de CO_2 (estado de hipercapnia venosa) y el estado de perfusión tisular, debido al aumento del gradiente veno-arterial del CO_2 y por lo tanto, a la reducción del flujo sanguíneo sistémico y pulmonar; y posteriormente, la manifestación de los efectos deletéreos para la evolución del paciente [16-18].

Los resultados que arroje este proyecto tendrán impacto en la identificación precoz del estado de hipoperfusión tisular, con la consecuente mejora en la morbimortalidad de los pacientes, en el tiempo de estancia hospitalaria, en la reducción de costos de hospitalización, en el tiempo del soporte ventilatorio como coadyuvante del manejo del *shock* séptico y en su repercusión en la evolución del paciente [19].

Uno de los primeros enfoques mundialmente protocolizados en el manejo del choque séptico es la obtención de la $ScvO_2$ por encima del 70 %; sin embargo, no parecería ser un fuerte indicador para determinar el equilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda catabólica celular [20,21]. Por ello es necesario de determinar cuál es la relación entre el índice gradiente del dióxido de carbono/concentración arteriovenosa de oxígeno y el lactato en el choque séptico por neumonía en pacientes de áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote durante los años 2018 y 2019 [18].

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El estudio, según enfoque, es tipo analítico, prospectivo, observacional, correlacional y longitudinal de tendencias. La investigación se realizó en las áreas críticas (Emergencia y Cuidados Intensivos) durante los años 2018 y 2019. La unidad de análisis son los pacientes con diagnóstico de neumonía que se complicaron con *shock* séptico, que presentaron lecturas de índice de gradiente dióxido de carbono / gradiente arteriovenoso de oxígeno y lecturas de lactato en el servicio de áreas críticas. En la presente investigación no se consideró el tamaño muestral, ya que se trabajará con toda la población objetivo que asciende a 90 pacientes. En el estudio se incluyeron a los pacientes con edad comprendida entre los 50 y 70 años, que tenían el diagnóstico clínico, gasométrico, radiológico y/o tomográfico de neumonía, con acceso venoso central (catéter venoso central) o línea arterial, con saturación venosa central ($ScvO_2$) > 70 % y signos de hipoperfusión como presión arterial media (PAM) △ 65 mm Hg, fiebre (> 38,3 °C), hipotermia (< 36 °C), frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 20 minutos, estado mental alterado, diuresis < 0,5 ml/kg/hora, hiperglucemia > 140 mg/dL (en ausencia de diabetes). Se excluyeron a los pacientes con otra etiología de choque (distinta a la séptica de origen respiratorio), y que presentaban hiperglicemia o hipoglicemia, urea > 40 o creatinina > 1,2.

Variables y mediciones

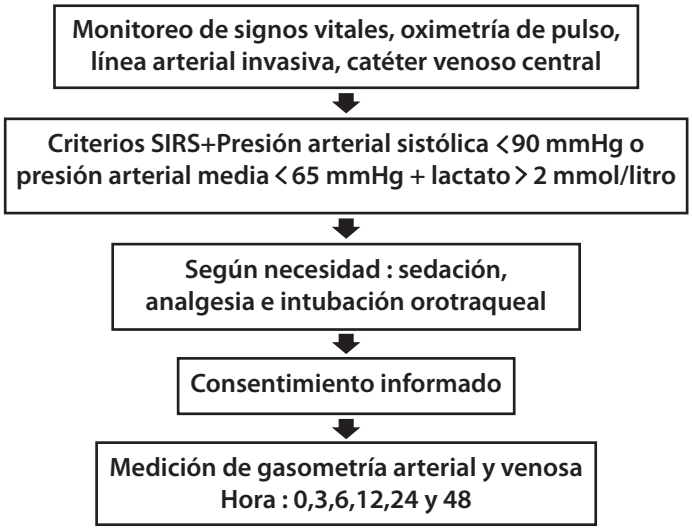
Como variables del estudio se consideraron dos, la primera fue el lactato sérico que es un producto del metabolismo celular, como resultado de la conversión de los alimentos en energía. Es un marcador estandarizado de severidad en el estado de septicemia. Durante el metabolismo aeróbico, el glucógeno se descompone hacia piruvato, con la consecuente producción de energía. En caso de hipercatabolia (sepsis, ejercicio) la degradación del piruvato no es posible y este se convierte en lactato. Refleja la persistencia del metabolismo anaeróbico y el estado de perfusión celular. El indicador de esta variable es >2 mmol/L y se emplea la escala nominal. La segunda variable fue el índice gradiente de dióxido de carbono/gradiente de oxígeno. El gradiente de CO_2 está en equilibrio con el gradiente de la concentración arteriovenosa de oxígeno. Un valor de DCO_2 superior a 2-6 mmHg muestra un estado de hipoperfusión. A pesar de tener un valor normal de $Svc0_2$ > 70 %, todavía es necesario optimizar el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo. El CO_2 producido a nivel celular en condiciones de metabolismo anaeróbico, se estanca y acumula en el lado venoso post tisular pre capilar alveolar como consecuencia de un gasto cardiaco inadecuado. Esta variable refleja el estado de perfusión celular y se emplea la escala nominal.

Para calcular este valor se aplica la fórmula:

$$\frac{\triangle PCO_2}{\triangle C(a\text{-}v)O_2} > 1{,}4$$

A los pacientes que ingresan al servicio de áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote con el diagnóstico de choque séptico por neumonía se les colocan dispositivos de monitoreo hemodinámico: electrodos para registro de funciones vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia

respiratoria, saturación oxígeno, temperatura corporal), una línea arterial para medición constante de presión arterial invasiva, presión arterial de oxígeno (PaO_2) y presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$), y un catéter venoso central para medición de presión venosa de oxígeno (PvO_2) y presión venosa de CO_2 ($PvCO_2$) mediante procesamiento laboratorial de gases arteriales. Así también se realizarán cálculos de medición hemodinámica: concentración arterial de oxígeno (CaO_2), concentración venosa de oxígeno (CvO_2), gradiente concentración arteriovenoso de oxígeno ($\triangle C(a\text{-}v)O_2$) y gradiente presión arteriovenoso de CO_2 ($\triangle P(a\text{-}v)CO_2$). Dichos parámetros laboratoriales y sus cálculos se realizarán al ingreso (T0), a las 3 horas (T3), 6 horas (T6), 12 horas (T12), 24 horas (T24), 48 horas (T48). Los investigadores emplearon el siguiente flujograma:



Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó la técnica de la estadística descriptiva que permite determinar el índice gradiente dióxido de carbono / gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno, presentarlo según su promedio y desviación estándar; además, el análisis de frecuencias permitirá categorizar esta variable en ≥1,4 y <1,4. La estadística descriptiva también permite determinar el nivel de lactato sérico y presentarlo según su promedio y desviación estándar; también se categorizará para los grupos de seguimiento según >2 mmol/l.

Para relacionar el índice gradiente dióxido de carbono/ gradiente concentración arteriovenoso oxígeno y el lactato, en la forma cuantitativa se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson y en el proceso de categorización de variables se utilizará la prueba de chi cuadrado. Según los resultados se puede aplicar el análisis ROC para ver si el índice gradiente dióxido de carbono / gradiente concentración arteriovenosa oxígeno es predictor de un lactato sérico mayor de 2 mmol/l, así mismo se puede obtener el punto de corte para el índice gradiente dióxido de carbono / gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno y aplicar las clásicas pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad, teniendo como prueba de oro a la persistencia de lactato sérico > 2 mmol/l. Todas estas pruebas se realizarán con una confiabilidad del 95 % ($\alpha < 0,05$). Para el procesamiento de esta información se utilizará el programa SPSS (versión 25).

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, según oficio N° 021-2018-UNT-FM-C.E. Se consideró la firma del consentimiento informado de parte del paciente o del familiar directo. Según el tipo de investigación, no implica personas en situación de vulnerabilidad.

En la presente investigación se aplicaron los siguientes principios éticos [22]:

a. Autonomía: Mediante la firma del consentimiento informado, los familiares de pacientes serán informados de los objetivos, importancia y otros datos necesarios para la toma de decisión, respetando su aceptación o no para su participación.

b. Confidencialidad y anonimato: La información que se obtendrá de los pacientes será estrictamente para fines

académicos y científicos, los resultados se presentaron de manera global lo que garantiza su anonimato.

c. Beneficencia y no maleficiencia: El estudio se centra en la recolección de datos, sin embargo, los resultados contribuirán al manejo de este tipo de pacientes, lo que abre un campo para que el personal de salud mejore sus estrategias en el manejo de este tipo de pacientes y contribuya a la mejora del estado de salud.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 90 pacientes. En la tabla 1 se presenta la distribución, según sexo, de los pacientes con choque séptico de las áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote durante los años 2018 y 2019. Según la estadística descriptiva, existe una proporcionalidad en la distribución según sexo.

Tabla 1. Pacientes con *shock* séptico por neumonía, según sexo

Edad	Masculino	Femenino
Promedio	60,42	59,83
Desviación estándar	5,86	6,13
N	48	42

Fuente: Datos recolectados durante la investigación.

En la tabla 2 se muestra la variable índice gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno en pacientes con choque séptico de las áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote durante los años 2018 y 2019, según datos estadísticos descriptivos en diferentes momentos, desde el inicio hasta los valores registrados a las 48 horas. Encontramos que los valores de la media del índice resultan positivos desde el inicio de la instalación del choque séptico por neumonía, con la tendencia a normalizarse en el transcurrir de las horas siguientes.

Tabla 2. Índice gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenoso de oxígeno, en pacientes con *shock* séptico por neumonía

Índice gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenoso de oxígeno						
	Inicio	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas
Media	1,86	1,63	1,31	1,02	0,97	1,76
Mediana	1,80	1,60	1,20	0,90	0,91	1,40
Mín	0,48	0,03	0,60	0,40	0,50	0,40
Máx	3,20	3,10	3,10	1,80	1,80	4,10
Desviación estándar	0,60	0,52	0,39	0,30	0,30	1,14

Fuente: Datos recolectados durante la investigación

Esta misma variable (índice gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno) se muestra en la figura 1: gráfico *box-plot* (cajas y bigotes), mediante la demostración de la distribución de los valores del índice de gases, en la cual en la hora inicial tienen una mejor tendencia a ubicarse en el rango entre 3,30 y 0,50. Asimismo, muestra la misma tendencia en la disminución de los valores hasta las 48 horas, en la que estos valores empiezan a dispersarse en mayor proporción.

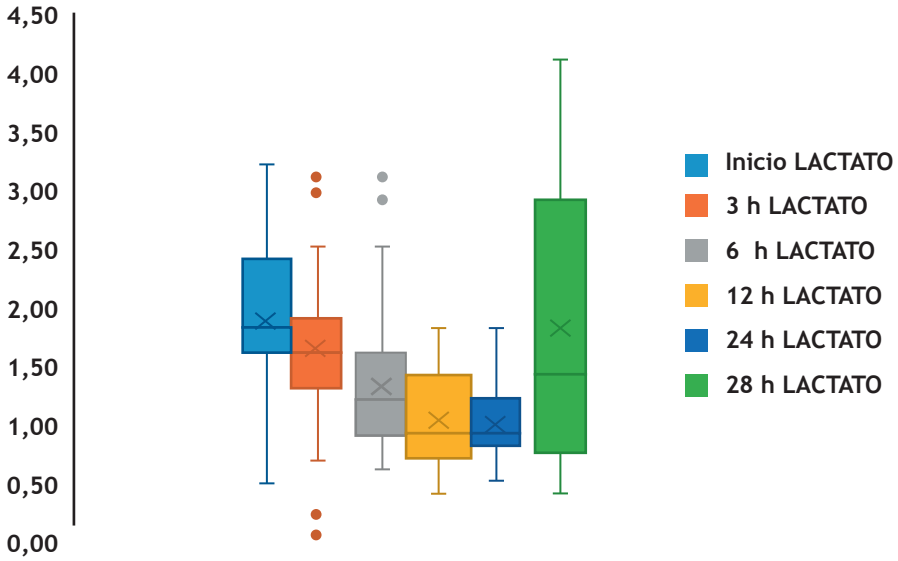


Figura 1. *Box-plot* para el índice gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno, según evolución en horas

En la tabla 3 se muestra la variable del nivel de lactato en pacientes con choque séptico de las áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote durante los años 2018 y 2019, según datos estadísticos descriptivos en diferentes momentos, desde el inicio hasta los valores registrados a las 48 horas. Encontramos que los valores de la media del nivel de lactato resultan positivos desde el inicio del choque séptico por neumonía y se mantienen durante las primeras 6 horas. A partir de las 12 horas, estos valores tienden a normalizarse.

Tabla 3. Nivel de lactato sérico, en pacientes con *shock* séptico por neumonía

	Nivel de lactato sérico					
	Inicio	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas
Media	2,95	2,48	2,21	1,72	1,49	1,52
Mediana	3,10	2,40	2,20	1,70	1,40	1,40
Mín	0,80	1,10	1,10	0,90	0,50	0,40
Máx	4,10	4,60	4,43	2,80	2,20	3,90
Desviación estándar	0,80	0,69	0,65	0,51	0,45	0,71

Fuente: Datos recolectados durante la investigación

En cada momento de la evolución del *shock* séptico por neumonía, los valores de lactato sérico tienen la misma tendencia de positividad en sus valores, con una distribución proporcional. A partir de las 12 horas empiezan a declinar los valores hasta llegar a valores normales de lactato sérico, según la figura 2: gráfico *box-plot* (cajas y bigotes).

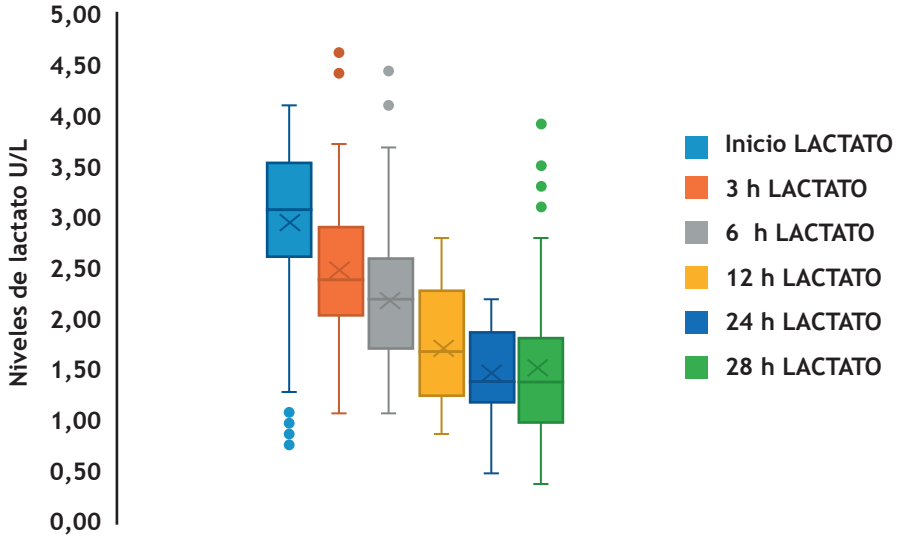


Figura 2. Box-plot para los niveles de lactato sérico, según evolución en horas

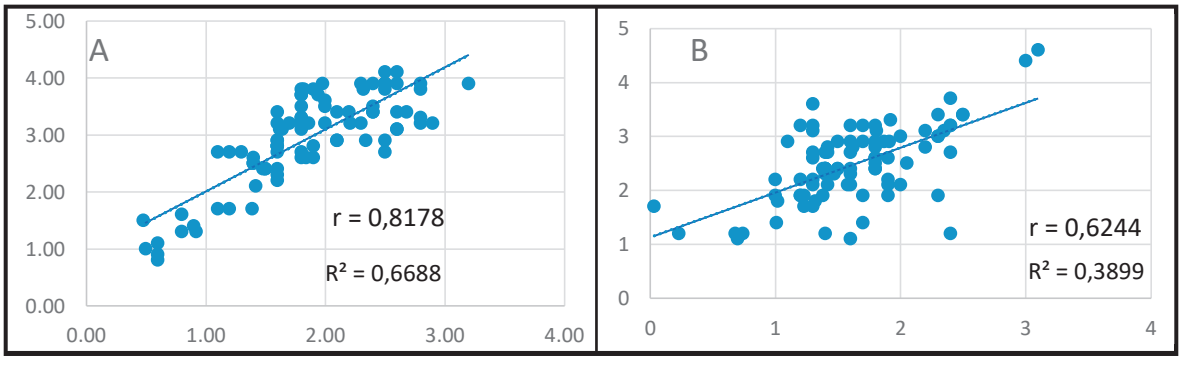
Para poder establecer la relación entre el índice gradiente dióxido de carbono / gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno con el lactato sérico en pacientes con *shock* séptico de las áreas críticas del Hospital III EsSalud Chimbote durante los años 2018 y 2019 se utilizó la correlación de Pearson. En la tabla 4, se muestra la significancia estadística entre las 2 pruebas, lo que hace pensar en la gran relación que existe entre ambas.

Tabla 4. Correlación entre el índice gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa oxígeno vs. lactato sérico, en pacientes con *shock* séptico por neumonía

	Inicio	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas
r de Pearson	0,8178	0,6244	0,7821	0,6791	0,6608	0,5002
Significancia bilateral	0,00	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01

Fuente: Datos recolectados durante la investigación

En la figura 3 (gráfico de dispersión) se representa la tendencia lineal de la relación entre el índice gradiente dióxido de carbono / gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno y lactato, según :tiempo : A (inicio), B (3 horas), C (6 horas), D (12 horas), E (24 horas) y F (48 horas).



https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.05

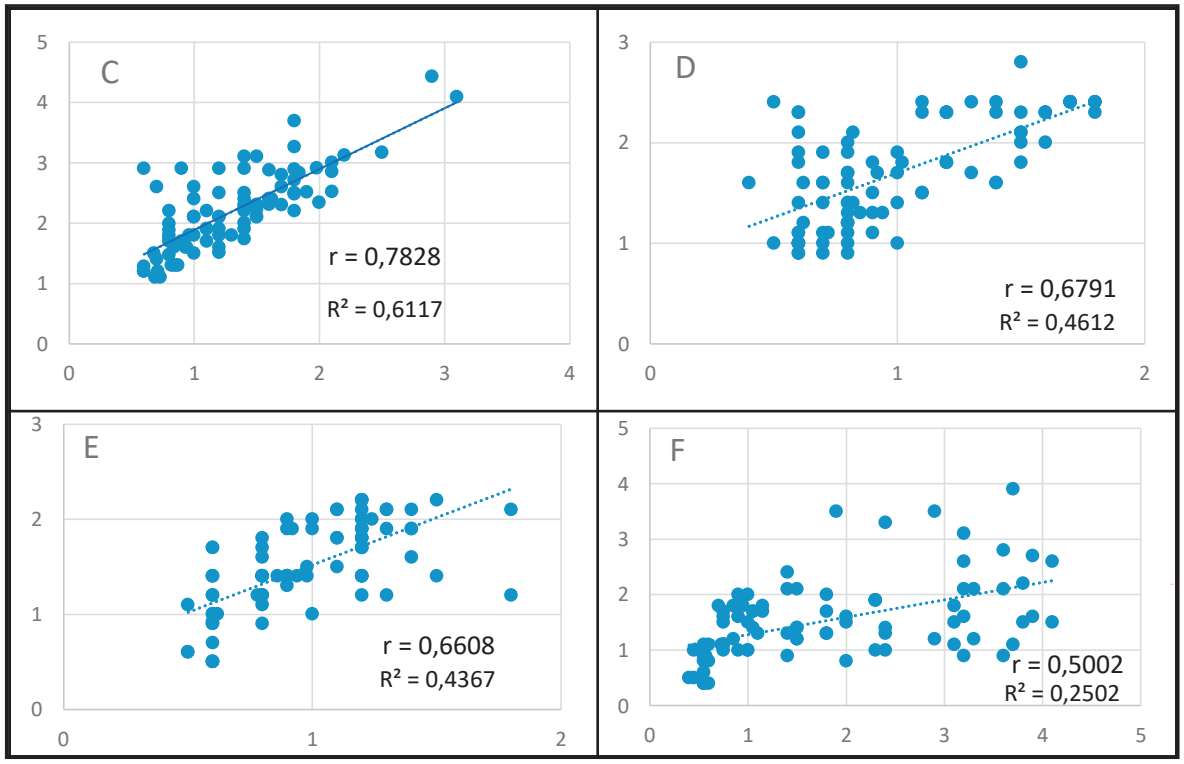
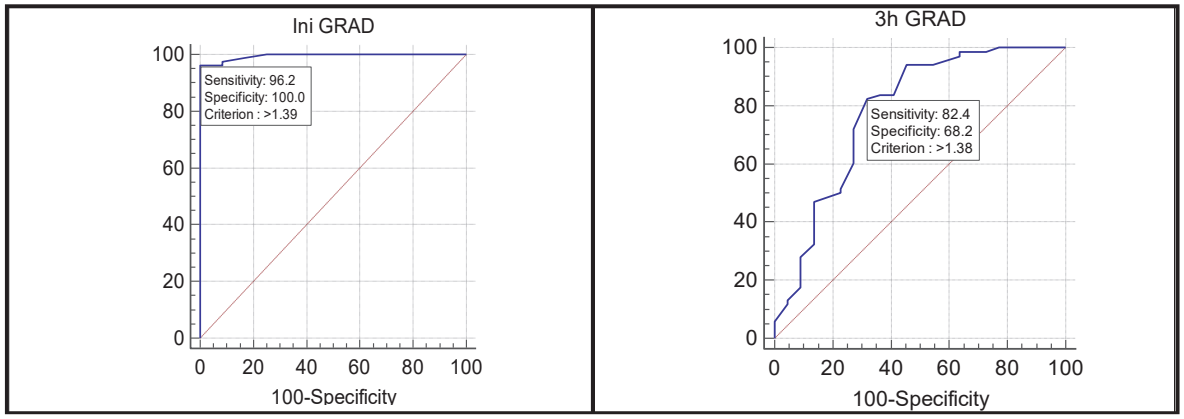


Figura 3. Relación entre el índice gradiente dióxido de carbono / gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno y lactato, según tiempo

Para evidenciar si el índice gradiente dióxido de carbono/ gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno es un buen predictor del estado del choque séptico por neumonía, según el tiempo evolutivo en horas (A al inicio, B a las 3 horas, C a las 6 horas, D a las 12 horas, E a las 24 horas y F a las 48 horas), se utilizó el gráfico de la curva ROC (en la cual, mientras más se aproxime a la unidad, es mejor predictor). Se encontró que el valor de la curva ROC al inicio fue de 0,995; a las 3 horas, 0,780; a las 6 horas, 0,892; a las 12 horas, 0,825; a las 24 horas, 0,848; y a las 48 horas, de 0,848.



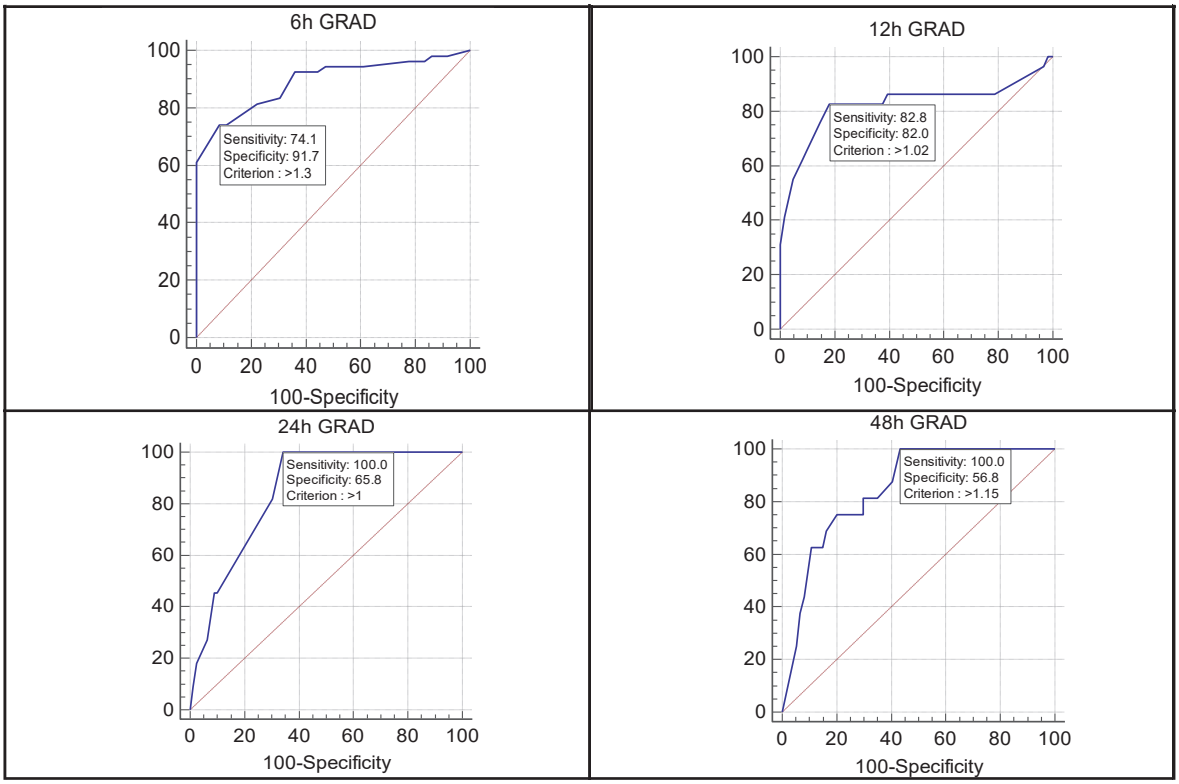


Figura 4. Gráfico de curva ROC

DISCUSIÓN

La hipoperfusión tisular se produce debido al desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno lo cual conlleva a estados de hipoxemia e hipercapnia a nivel tisular, lo que es un factor determinante en la evolución del *shock* séptico. La importancia del dosaje del índice de gases radica en la contribución con el monitoreo hemodinámico del estado de hipoperfusión, ya que no es suficiente tener valores de presión arterial dentro de parámetros normales debido a que, concomitantemente, puede persistir aún el estado de metabolismo anaeróbico. En nuestro estudio encontramos que durante el estado de hipoperfusión tisular, los niveles del índice de gradiente de CO_2/O_2 tuvieron tanta sensibilidad como el dosaje de lactato sérico. Esto está refrendado por el estudio de Hernández Luna en el cual niveles altos de CO_2, por encima de 6 mmHg, valoran el estado de perfusión tisular; asimismo, estos niveles elevados posteriores a la reanimación predicen un mal pronóstico en 65 pacientes con choque séptico [22]. Por otro lado, en el estudio de Hinestrosa et al. encontraron una asociación lineal negativa significativa entre el índice cardiaco y el delta del CO_2 que, incluso, estaba mayormente relacionada a mortalidad [23].

El índice de gradiente dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno fue un buen predictor del choque séptico a las 3,6,12, 24 y 48 horas, con áreas bajo la curva de ROC de 78,0 89,2; 82,5; 84,8 y 84,8, respectivamente. Los puntos de corte para el gradiente para un lactato sérico > 2 fueron los siguientes: > de 1, 15 (a las 3 horas con sensibilidad de 100 y especificidad de 56,8); a las 6 horas se obtuvo > 1,3 (sensibilidad de 74,1 y especificidad de 91,7), a las 12 horas fue > 1,02 (sensibilidad de 82,8 y especificidad de 82,0), a la 24 horas se obtuvo un valor > 1,0 (sensibilidad de 100 y especificidad de 65,8), finalmente, a las 48 horas el valor fue > 1,15 (sensibilidad de 100 y especificidad de 56,8).

Concluimos que la media de los valores de índice del gradiente de dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenoso de oxígeno por encima de 1,4 aparecen al inicio del reconocimiento del choque séptico por neumonía y disminuyen sus niveles a partir de la sexta hora. Además, los niveles de lactato sérico se volvieron positivos (>2 mmol/l) desde el inicio del monitoreo. Finalmente, existió una relación entre el índice del gradiente de dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno con el lactato sérico, durante los tiempos de dosaje de ambas pruebas de laboratorio.

Como en todo estudio encontramos ciertas limitaciones, como en el compromiso del personal de las áreas críticas

del Hospital III EsSalud Chimbote y en el llenado de la ficha de recolección de datos. Asimismo, se recomienda emplear el índice de gradiente de dióxido de carbono/gradiente concentración arteriovenosa de oxígeno por encima de 1,4 en las Unidades de Cuidados Intensivos debido a la casuística de pacientes con choque séptico por neumonía.

Contribuciones de los autores: Todos los autores han realizado conjuntamente, y a partes iguales, la argumentación y la redacción del artículo.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Guía de Práctica Clínica: Neumonía adquirida en la comunidad en adultos. 2009. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2418.pdf
2. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean N, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44(Suppl. 2): S27-72.
3. Finfer S, Machado FR. The global epidemiology of sepsis, does it matter that we know so little?. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(3): 228-30.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017. pp. 304-77.
5. Mayorga Espichán M. Estrategias para mejorar la sobrevivencia de los pacientes con sepsis severa. Acta Med Perú. 2010; 27(4): 302-9.
6. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med. 2007; 35(5): 1244-50.
7. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. New Engl J Med. 2014; 370(18): 1683-93.
8. Arroyo Sánches A, Camacho Cosavalente L. Trastornos ácido-base en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray: incidencia, estancia hospitalaria y mortalidad. Acta Med Perú. 2007; 24(2): 91-5.
9. Martín GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. New Engl J Med. 2003; 348(16): 1546-54.
10. Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2006; 6(2): 207-12.
11. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in Intensive Care Units: the prospective multicenter cohort EPISS Study. Crit Care. 2013; 17(2): R65.
12. Hernández G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. Ann Intensive Care. 2014; 4(1): 1-9.
13. Ariza M, Gothard J, Macnaughton P, Hooper J, Morgan C, Evans T. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO2 gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. Intensive Care Med. 1991; 17(6): 320-4.
14. Takami Y, Masumoto H. Mixed venous-arterial CO2 tension gradient after cardiopulmonary bypass. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2005; 13(3): 255-60.
15. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Badie J, Pozo M, et al. Intramucosal-arterial pCO_2 gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. Crit Care. 2002; 6(6): 514-20.
16. Lescano Alva C. Gases sanguíneos y trastornos ácido-base. Rev Peruana Med Intensiva. 2015; 5(3): 6-14.
17. Baigorri González F, Lorente Balanza JA. Oxigenación tisular y sepsis. Med Intensiva. 2005; 29(3): 178-84.
18. Ospina-Tascón G, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO2 to arterial-venous O2 content difference ratio. Intensive Care Med. 2016; 42(11): 4233-7.
19. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Tang B. The prognostic value of central venous-to-arterial CO2 difference/arterial-central venous O2 difference ratio in septic shock patients with central venous O2 saturation > 80%. Shock. 2017; 48(5): 551-7.
20. Ochagavia A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, et al. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del grupo de trabajo de Cuidados Intensivos cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Med Intensiva. 2014; 38(3): 154-69.
21. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous to arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?. Intensive Care Med. 2008; 34(12): 2218-25.
22. Hernández Luna A, López Pérez H, Etulain González J, Olivera Guzmán C, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo J. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. Med Crit. 2011; 25(2): 66-70.
23. Diaz del Castillo AH, Pérez Cely JA. Correlación entre el delta de CO2/Diferencia arteriovenosa con índice cardiaco en paciente en postoperatorio de cirugía cardiaca [Tesis]. Universidad de la Sabana: Colombia. Facultad de Medicina; 2011.

Correspondencia:
Washington Alfonso Trujillo Ulloa
Dirección: Av. Circunvalación N°119, Urbanización Laderas del Norte. Chimbote, Perú.
Teléfono: 965616510
Correo electrónico: washi0910@hotmail.com

Recibido: 24 de octubre de 2020
Evaluado: 18 de febrero de 2020
Aprobado: 20 de febrero de 2020

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

ORCID iDs
Washington Alfonso Trujillo Ulloa https://orcid.org/0000-0002-8315-9943
José Elías Cabrejo Paredes https://orcid.org/0000-0002-7335-0541

Brechas de la investigación pediátrica en la República Dominicana

Demian A. Herrera Morban* [1,a]; Manuel Colomé-Hidalgo [1,b]

RESUMEN

Objetivo: Identificar brechas de investigación pediátrica relacionadas con el origen del financiamiento, los estudios realizados sin aprobación ética del ente regulador nacional, los temas de investigación con respecto a las necesidades de salud y el tipo de estudio desarrollado.
Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional y basado en datos de fuentes de información secundarias para identificar los proyectos de investigación pediátrica implementados en la República Dominicana desde 2005 al 2018 que incluyeron la población de 0 a 17 años de edad, sin importar patrocinador, institución responsable de la investigación y región del país.
Resultados: Los proyectos de salud representaron el 17 % de las investigaciones realizadas con fondos nacionales y de ellos, el 7,5 % se relacionaba a la pediatría. Los trabajos en el campo de la salud desarrollados con fondos internacionales fueron 40,9 %, sin embargo, el número total de investigaciones fue menor. La investigación pediátrica representó un 38,9 % del registro de los ensayos clínicos de Clinical Trials con predominio de las instituciones privadas para la implementación de los estudios en un 64,6 % de los casos.
Conclusiones: Se evidenció una discrepancia entre las líneas de investigación de necesidad nacional con las que fueron patrocinadas por la industria farmacéutica o por fondos nacionales e internacionales. Además, se realizaron ensayos clínicos sin la debida aprobación ética por el ente regulador nacional.

Palabras clave: Investigación sobre servicios de salud; Pediatría; Ética institucional; Bioética, Financiamiento de la atención de la salud (Fuente: DeCS BIREME).

Gaps in pediatric research in the Dominican Republic

ABSTRACT

Objective: To identify the gaps in pediatric research regarding the origin of financing, the studies conducted without the ethical approval of the national regulatory body, the research topics concerning healthcare needs, and the study type.
Materials and methods: A descriptive and observational study based on secondary sources of information was conducted to identify pediatric research projects developed in the Dominican Republic from 2005 to 2018. Such projects included a population between 0 and 17 years of age, regardless of the sponsor, institution in charge of the research and country region.
Results: From all research conducted with national funds, health research accounted for 17 %, out of which 7.5 % was related to children. Health research carried out with international funds accounted for 40.9 %. However, the total number of research projects was lower than the number of research conducted with national funds. Thirty eight point nine percent (38.9 %) of the clinical trials included in the Clinical Trials registry were related to pediatric research, out of which 64.6 % were sponsored by private institutions.
Conclusions: We found discrepancies between the research topics urged by our country and those sponsored by the pharmaceutical industry or national/international funds. Moreover, clinical trials were conducted without the pertinent ethical approval of the national regulatory body.

Keywords: Health services research; Pediatrics; Ethics, institutional; Bioethics; Healthcare financing (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza. Santo Domingo, Republica Dominicana.
a Médico Pediatra, Investigador Adjunto.
b Gerente del Servicio de Epidemiología.
* Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.06

INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la implementación de la investigación deben tener relación con las necesidades de la sociedad. La investigación no debe dar la espalda a los problemas sociales; sin embargo, la demanda del mercado guía las decisiones concernientes a los temas de investigación de la sociedad y crea brechas que limitan la mejora de la calidad de los servicios de las poblaciones y grupos más vulnerables [1]. Para el 2015, el 46 % de la población global se encontraba en pobreza y el 10 %, en extrema pobreza; además, la población pediátrica se encuentra más afectada que los adultos en hasta dos veces su número [2].

La existencia de brechas en el financiamiento repercute negativamente en el avance de la investigación. El "drenaje de cerebros" (resultado de la emigración de personal calificado en investigación) y la ausencia de preparación del personal existente agravan este panorama [3]. Estas razones impactan en la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) establecidos por la Agenda 2030 de la Organización de las Naciones Unidas que buscan fortalecer las capacidades y disminuir la movilización de personal calificado ("cerebros") para mejorar la sociedad, la salud y el bienestar; especialmente, en lo concerniente a alcanzar las metas relacionadas con la niñez, grupo en el que se espera terminar con las muertes evitables de recién nacidos y de niños menores de 5 años, poner fin a las enfermedades desatendidas y lograr la cobertura sanitaria universal, entre otros [4].

A pesar de las brechas, la investigación en pediatría ha avanzado en comparación con las décadas anteriores debido a mejoras en la regulación y en el acceso a financiamiento. Al igual que la investigación en salud, la investigación pediátrica ha sido dirigida por la determinación de la relación riesgo/beneficio del mercado y la industria farmacéutica, lo que frena el avance en áreas de necesidad por la disponibilidad de fondos [5]. Además de las limitaciones financieras, la investigación en pediatría se detiene, en términos de desarrollo de medicamentos y tecnologías, porque se considera que la primera alternativa es la población adulta. La población infantil tiene enfermedades propias e incluye grupos más vulnerables con características fisiológicas únicas, como los neonatos, por lo que es obligatorio abordar la investigación pediátrica como un campo individual y no solo adaptar los hallazgos obtenidos en los adultos [6,7]. Las consideraciones éticas influyen también en el desarrollo de la investigación pediátrica, sobre todo en relación al beneficio y/o riesgo para la población infantil. En este grupo, las formas de evaluar el riesgo dependen de las características de los evaluadores lo que origina debates acerca de qué tan real es el riesgo mínimo al que se expondrá a los pacientes pediátricos que intervienen en un estudio [8,9]; este hecho reafirma el rol de los comités de ética independientes como guardianes de los participantes en una investigación, especialmente cuando se trata de niños.

Para mejorar el enfoque de la investigación han surgido las alianzas estratégicas entre los investigadores y la comunidad. Así, la interacción de la comunidad, aunque es limitada a veces, genera información útil sobre la aplicación de nuevas tecnologías y medicinas para el tratamiento de enfermedades pediátricas [10,11]. El reporte adecuado sobre los proyectos de investigación (tamaño muestral, características farmacocinéticas, aspectos metodológicos, entre otros) favorece la evolución de la investigación pediátrica, disminuyendo la replicación de estudios y mejorando la aceptación de la investigación por parte de la comunidad [12].

Este estudio busca identificar brechas de investigación pediátrica en los siguientes temas: a) origen del financiamiento (industria, fondos o institucional); b) estudios realizados sin aprobación ética del ente regulador nacional que es el Consejo Nacional de Bioética (CONABIOS); c) relación de los temas de investigación con respecto a las necesidades de salud expuestas por la Organización Mundial de la Salud, el Plan Decenal de Salud de la República Dominicana (2006-2015) y Plan Plurianual de Salud (2017-2020); y d) tipo de estudio realizado (observacional o experimental).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Se realizó un estudio descriptivo y observacional basado en datos de fuentes de información secundarias para identificar los proyectos de investigación pediátrica implementados en la República Dominicana desde 2005 al 2018.

Variables y mediciones

Se incluyeron todos los temas de salud, independientemente del diseño, financiamiento o afiliación institucional de los investigadores y se excluyó todo estudio realizado para obtener un grado académico. Se realizó una búsqueda de los trabajos registrados en un listado global de estudios clínicos administrado por el gobierno de los Estados Unidos (Clinicaltrials.gov), para identificar proyectos relacionados a la salud que hayan sido implementados en la República Dominicana durante el periodo 2005 al 2018 y que incluyeran la población de 0 a 17 años de edad (sin considerar patrocinador, institución responsable de la investigación y región del país). Posteriormente, se realizó una comparación de los protocolos de investigación registrados y evaluados por el CONABIOS; además, se revisó la relación de proyectos financiados por el Fondo Nacional de Innovación y Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDOCYT) desde el 2005 hasta el 2017 a través de sus libros de registro y se revisaron las instituciones financieras

internacionales en las que se buscaron las propuestas de investigación en el tema de salud (PEER, CYTED, GrandChallenges, ResearchNet, IAF [1], The Global Fund, Advancing Partners and Communities, FOGARTY, NIH [2], BINC [3] y H2020 [4]). Después de compilar todos los estudios elegidos, se excluyeron los proyectos de investigación que estaban duplicados y se incluyó solo un registro de cada estudio en nuestra base de datos. Se recolectó la información pública disponible de los proyectos de investigación realizados en el país por nueve instituciones de educación superior (IES) nacionales públicas y privadas, con relación a la totalidad de sus proyectos realizados.

Análisis estadístico

Los datos recogidos fueron codificados y tabulados originalmente en el programa de SPSS 23 donde se creó la base de datos original y se realizaron los análisis pertinentes. Para las variables cuantitativas se calcularon frecuencias y porcentajes.

Consideraciones éticas

El estudio fue sometido al Centro de Investigación y Comité de Ética Institucional (CEI) del hospital que evaluó y aprobó la realización del mismo.

RESULTADOS

El total de las investigaciones realizadas con fondos nacionales fue de 384 (n) y el porcentaje de la investigación en salud fue 17 % (n = 66) y, de ello, la investigación en pediatría representó el 7,5 % (n = 5) de la totalidad, que se inició después del 2015 (Tabla 1).

Tabla 1. Relación de investigaciones financiadas por el Fondo Nacional de Innovación y Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDOCYT), 2005-2018

Año	Total	Salud (%)	Pediatría (%)
2005	14	2 (14,00)	0 (0,00)
2006	16	0 (0,00)	0 (0,00)
2007	13	0 (0,00)	0 (0,00)
2008	41	3 (7,00)	0 (0,00)
2009	34	8 (24,00)	0 (0,00)
2012	32	7 (22,00)	0 (0,00)
2013	33	7 (21,00)	0 (0,00)
2014	54	11 (20,00)	0 (0,00)
2015	78	15 (19,00)	2 (13,00)
2018	69	13 (19,00)	3 (23,00)

Fuente: Listado de proyectos financiados por FONDOCYT

Al comparar las investigaciones realizadas con fondos internacionales (n=61), el tema de salud representó el 40,9 % (n=25), lo que evidencia una mayor representación en este campo debido a la exclusividad en ciertas convocatorias como Advancing Partners and Communities y The Global Fund, aunque carecen de investigación en el área de pediatría (Tabla 2).

Tabla 2. Investigaciones financiadas por instituciones internacionales en la República Dominicana, 2005-2018

Institución	Total	Salud (%)	Pediatría (%)
PEER EE. UU.	3	0 (0,00)	0 (0,00)
CYTED	21	1 (4,70)	0 (0,00)
GranChallenges CANADÁ	2	0 (0,00)	0 (0,00)
ResearchNet CANADÁ	0	0 (0,00)	0 (0,00)

Institución	Total	Salud (%)	Pediatría (%)
Inter-American Foundation (IAF)	10	0 (0,00)	0 (0,00)
The Global Fund	11	11 (100,00)	0 (0,00)
Advancing Partners and Communities	11	11 (100,00)	0 (0,00)
FOGARTY	1	1 (100,00)	0 (0,00)
NIH	1	1 (100,00)	0 (0,00)
Biome Institute of Nutrition and Care GENEVA (BINC)	0	0 (0,00)	0 (0,00)
H2020	1	0 (0,00)	0 (0,00)

Fuente: Equipo de investigación con base en la información del listado de galardonados por las instituciones mencionadas

En los ensayos clínicos de Clinical Trials se presentó un 38,9 % (n=65) de investigación pediátrica en la totalidad de investigaciones registradas. Las instituciones privadas predominaron en la implementación de los estudios en un 64,6 %, lo que puede guardar relación con el 80 % de los trabajos que fueron patrocinados por la industria farmacéutica.

El objetivo original de la página ClinicalTrials.gov es registrar ensayos clínicos, por lo que el 90 % de los estudios encontrados correspondían a este tipo de investigación (Tabla 3). Cabe destacar que solo 1,5 % de los trabajos guardaba relación con los ODS, al enfocarse en la salud neonatal. Así mismo, predominan las investigaciones sobre lesiones de la piel (tiña, acné, impétigo, escabiosis, onicomicosis, dermatitis, ictiosis) con el 30,6 %; seguidas de los trabajos sobre inmunizaciones con el 27,7 %. En la mayoría de los casos se observa discrepancia entre las necesidades de la salud y los temas de investigación realizados.

Tabla 3. Investigaciones registradas en Clinical Trials, 2005-2018

Tema de la investigación (n=65)	n (%)
Inmunización/Vacunas (influenza,DPT, meningococo, polio)	18 (27,70)
Tiña capitis/corporis/pedis	6 (9,20)
Acné vulgaris,entre otros	5 (7,70)
Otitis media aguda/supurativa	4 (6,20)
Virus de la inmunodeficiencia humana	4 (6,20)
Dengue	3 (4,60)
Hipertensión en niños	3 (4,60)
Anemia nutricional	2 (3,10)
Anemia de células falciformes	2 (3,10)
Impétigo ampuloso o bulloso	2 (3,10)
Escabiosis	2 (3,10)
Onicomicosis	2 (3,10)
Cólera	1 (1,50)
Tabaco	1 (1,50)
Sonografía	1 (1,50)
Síndrome de Hunter	1 (1,50)
Dermatitis del pañal	1 (1,50)
Salud neonatal	1 (1,50)
Hipertensión pulmonar	1 (1,50)
Dermatitis atópica	1 (1,50)

Tema de la investigación (n=65)	n (%)
Ictiosis	1 (1,50)
Cáncer pulmonar	1 (1,50)
Degeneración macular (diabetes)	1 (1,50)
Preeclampsia	1 (1,50)
Institución encargada de la investigación a nivel local	
Público	23 (35 ,40)
Privado	42 (64 ,60)
Tipo de estudio	
Ensayos clínicos	59 (90,70)
Estudios observacionales	6 (9, 30)
Origen del financiamiento	
Industria	52 (80,00)
Otros fondos (organizaciones, universidades)	9 (13,80)
Fondos federales	2 (3,10)
NIH	2 (3,10)

Fuente: Clinicaltrials.org

El 44 % (n=4) de las principales instituciones evaluadas reportó los proyectos de investigación que habían realizado o están realizando en la actualidad, mientras que una de las 4 instituciones solo reportó proyectos actuales y no el historial de proyectos. Del total de investigación en salud realizada por dichas instituciones, los proyectos enfocados al ámbito de pediatría representaron un 13,6 % (n=6) (Tabla 4). El predominio de investigación realizada no reportó asociación con instituciones de salud, y de los temas de investigación, solo dos se relacionan con las políticas de salud pública y los ODS.

Tabla 4. Investigaciones realizadas a través de IES, 2005-2018

Investigaciones reportadas por los portales de las universidades	
Total de investigaciones	317
Salud	44 (13,80 %)
Pediatría	6 (13 ,65 %)
Temas de investigación	
Parasitosis intestinal	2 (33,30 %)
Microcefalia-enfermedad del Zika	1 (16,60 %)
Lactancia materna	1 (16,60 %)
Dieta y enfermedad cardiovascular	1 (16,60 %)
Labio leporino y paladar hendido	1 (16,60 %)
Asociación con una institución de salud	
Sí (Ministerio de Salud Pública)	2 (33, 30 %)
No	0 (0,0 %)
No reporta	4 (66,70 %)

Fuente: Equipo de investigación

En relación a la regulación ética, durante el periodo de estudio, 439 protocolos se sometieron a revisión ética por el CONABIOS. De ellos, el 20,5 % correspondía a protocolos de pediatría, de los cuales 71,1 % (n=64) eran ensayos clínicos (Tabla 5). Aunque los protocolos de revisión ética con los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov se asemejan en los totales; es necesario resaltar que el comportamiento de los protocolos es diferente al evidenciar

una mayor cantidad de estudios sobre inmunización/vacunas con respecto a los estudios registrados en la base de datos que incluyen a los que no presentaron aprobación ética por CONABIOS como los concernientes a otitis media aguda/supurativa, degeneración macular en la diabetes *mellitus*, entre otros. Además, la ausencia de estudios con aprobación ética sin registro en la base de datos de ClinicalTrials.gov influyó en la posterior publicación de los resultados, ya que no tenían el número de registro solicitado por las revistas indexadas. Esto demuestra que hay limitaciones en la regulación ética en nuestro país con respecto a la aprobación de los proyectos de investigación en las instituciones tanto públicas como privadas.

Tabla 5. Protocolos de investigación pediátrica sometidos a revisión ética por el Consejo Nacional de la Bioética en Salud, 2005-2018

Tema de la investigación (n=65)	n (%)
Total de protocolos	439
Total de protocolos en pediatría	90 (20,50)
Tema dela investigación	**n (%)**
Inmunización/Vacunas	32 (35,50)
Salud general	9 (10)
Acné	7 (7,70)
Artritis reumatoidea	6 (6,60)
Ictiosis	3 (3,30)
Tiña	3 (3,30)
VIH	3 (3,30)
Anemia de células falciformes	2 (2,20)
Anemia ferropénica	2 (2,20)
Autismo	2 (2,20)
Diabetes *mellitus* tipo 2	2 (2,20)
Impétigo	2 (2,20)
Lactancia materna	2 (2,20)
Nefritis lúpica	2 (2,20)
Enfermedad del Zika	2 (2,20)
Déficit de pantotenato -quinasa	1 (1,10)
Dermatitis atópica	1 (1,10)
Efectos adversos de la quimioterapia	1 (1,10)
Enfermedad neumocócica	1 (1,10)
Escabiosis	1 (1,10)
Labio leporino y paladar hendido	1 (1,10)
Leptospirosis	1 (1,10)
Onicomicosis	1 (1,10)
Quemaduras	1 (1,10)
Síndrome de Hunter	1 (1,10)
Tuberculosis	1 (1,10)
Tipo de estudio	
Ensayos clínicos	64 (71,10)
Estudios observacionales	26 (28,90)

Fuente: Registro de CONABIOS

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observa claramente la intervención de la industria farmacéutica en el desarrollo de investigaciones pediátricas, especialmente en el ámbito de los medicamentos, aunada a la poca cantidad de trabajos en pediatría (de fondos tanto nacionales como internacionales) y se pone en consideración las posibles limitaciones existentes en el personal de salud para la implementación de proyectos de investigación. A su vez, la ausencia de investigación pediátrica y de salud (a través de fondos que exigen investigación consorciada como PEER, H2020, ResearchNet) orienta a la necesidad de fortalecer las políticas y legislaciones en este campo [5] y las metas concernientes a los ODS [4]. Las características socioculturales de los países, principalmente de los de ingresos bajo y medio, son una razón para las limitaciones concernientes al desarrollo de investigación [13], lo que guardaría relación con el predominio de los estudios patrocinados por la industria farmacéutica, además de la exclusión de los hospitales pediátricos de tercer nivel.

Cabe destacar que, dentro de las instituciones con fondos nacionales e internacionales para la aplicación de investigación en pediatría, los hospitales pediátricos públicos no tuvieron participación alguna, y que solo el 20 % de los ensayos clínicos reportados en ClinicalTrials.gov fue realizado en un hospital pediátrico. La demanda laboral a la cual está expuesto el personal de salud [14] y la ausencia de programas de capacitación en la investigación en los hospitales [15] influyen negativamente en la implementación de proyectos de investigación, razón por la cual los hospitales pediátricos no solicitan fondos para esta actividad. La ausencia de políticas de investigación en una institución afecta el desarrollo de propuestas y la aplicación de las normas éticas durante la implementación de los estudios, como se evidenció en nuestra búsqueda al no guardar relación entre los ensayos clínicos registrados con los ensayos clínicos aprobados por el CONABIOS. Otros factores que pueden influir en el desarrollo de investigación pediátrica se relacionan a la estimación de los riesgos que enfrentará la población infantil en la intervención [8] y a las características sociodemográficas de ciertas regiones que influirían para aumentar la vulnerabilidad de las poblaciones, lo que afectaría la determinación de un riesgo o beneficio en la investigación y podría ocasionar el rechazo de las propuestas o ausencia de la solicitud de fondos. La discrepancia observada entre los estudios de ClinicalTrials y CONABIOS puede deberse al requerimiento de las revistas de alto impacto del número de registro de la plataforma de ClinicalTrials con fines de evaluación y publicación, y también la ausencia de solicitud de la aprobación ética para difundir la información generada, debido a que se considera que, para la realización del estudio, esta tuvo que obtenerse en otros sitios.

El entorno familiar de los niños y adolescentes está afectado por las condiciones de salud y por los determinantes que las originaron, por lo que es necesario considerar las factores que impactan en el desenlace de la situación, como sucede en la mortalidad neonatal donde la reanimación es un tema importante que influye en un mejor desenlace [16]; también es necesario involucrar a los niños, los adolescentes y la familia en las decisiones de salud que se toman en el ámbito de las investigaciones para mejorar el flujo de la información y obtención de resultados [17]. Es de suma importancia que los hospitales pediátricos de tercer nivel desarrollen investigaciones que generen un contenido de calidad, ya que son los centros de salud que manejan, de forma exclusiva, ciertas enfermedades.

La discrepancia de las políticas de investigación en salud en nuestro país es evidente al observar la ausencia de datos concernientes a los proyectos de investigación de instituciones de educación superior, lo que va en contra de la necesidad del Estado de crear conocimiento como bien público [1].

Los lineamientos de los temas de investigación deben guardar relación con las necesidades de la sociedad; sin embargo, para que esto suceda deben existir políticas de investigación adecuadas, de lo contrario, los temas más álgidos de la salud, en este caso, de la salud infantil, se obvian.

Eso ocurre en nuestra región con la alta incidencia de los partos prematuros [18], además de las enfermedades neonatales (sepsis) y complicaciones de la prematuridad que son los principales factores que influyen en la mortalidad neonatal [19,20]. Se deben reenfocar también los temas de interés como las inmunizaciones/vacunas que son una necesidad ya que el 99 % de la población no se adhiere al esquema de vacunación. Sin embargo, la predominancia de las industrias como fuente de financiamiento favorece a la selección de temas a beneficio de la industria [5] sobre las necesidades de la sociedad, lo que se observa en el enfoque de temas de inmunización con respecto a las barreras que influyen en la adherencia a las vacunas.

El origen del financiamiento influye en las temáticas a investigar, y pueden diferir de las necesidades de salud del país debido a que deben responder a las demandas de la industria farmacéutica. Esto se puede corroborar con la ausencia de relación entre los temas de interés público con los temas de la necesidad de la población [21,22], falta de estudios respecto a las prioridades de salud según el plan plurianual de salud 2017-2020 concerniente a los cuadros que se observan durante la infancia como son mortalidad infantil, enfermedades prevenibles por vacunas, dengue, malaria, tuberculosis, VIH y zoonosis [23], además de las enfermedades dermatológicas que son la segunda línea de investigación en el registro de ClinicalTrials y CONABIOS.

Concluimos que los organismos financiadores de los proyectos de investigación son los que dirigen las líneas temáticas, además del apego a las normativas éticas tanto del país sede del financiamiento como del financiado. Debido a las diferencias sociodemográficas de cada país, se observa una discrepancia entre las líneas de necesidad del nuestro con los proyectos realizados, lo que se acentúa debido al predominio de fondos de la industria farmacéutica. Ya que el objetivo de la industria es demostrar la eficacia, efectividad u otra propiedad de su fármaco, se observa discrepancia entre los estudios registrados en Clinicaltrials por solicitud de las revistas sobre su número de ensayo clínico con los estudios revisados por el ente de regulación ética nacional.

Desde el punto de vista de regulación, recomendamos un fortalecimiento indispensable del monitoreo de las investigaciones de salud en el país con respecto a las necesidades de la población establecidas, y regulación éticaal realizar proyectos de investigación sin la aprobación adecuada.

La principal limitación de este estudio corresponde a la fuente de datos secundaria; sin embargo, esto denota la ausencia del acceso abierto a la información en la investigación en los centros de educación de grado y postgrado del país, lo que se evidenció en, aproximadamente, la mitad de dichas instituciones que no informan sobre sus proyectos de manera abierta. Este comportamiento puede influir en la replicación de estudios en diversos lugares y en diferentes periodos.

Contribución de los autores: Demian A. Herrera Morban; búsqueda de información, redacción, análisis, aprobación versión final. Manuel Colomé-Hidalgo; búsqueda de información, redacción, análisis, aprobación versión final.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evans JA, Shim JM, Ioannidis JP. Attention to local health burden and the global disparity of health research. PLoS One. 2014; 9(4): e90147.
2. The World Bank. Poverty [internet]. 2019. Disponible en: https://www.worldbank.org/en/topic/poverty/overview
3. Pang T, Sadana R, Hanney S, Bhutta ZA, Hyder AA, Simon J. Knowledge for better health: a conceptual framework and foundation for health research systems. Bull World Health Organ. 2003; 81(11): 815-20.
4. United Nations. Sustainable developmental goals: report of the secretary [Internet]. 2019. Available at: https://sustainabledevelopment.un.org/sdg17
5. Walson PD. From research to the bedside: challenges for Pediatric Academic Researchers. Curr Ther Res Clin Exp. 2019; 90: 123-7.
6. Spadoni C. Pediatric drug development: challenges and opportunities. Curr Ther Res Clin Exp. 2019; 90: 119-22.
7. Harron K. Using reporting guidelines to publish paediatric research. Arch Dis Child. 2017; 102(5): 401-2.
8. Rossi J, Nelson RM. Minimal risk in Pediatric Research: a philosophical review and reconsideration. Account Res. 2017; 24(7): 407-32.
9. Petrini C, Rana I, Alleva E. For an alliance between science, ethics and politics in promoting paediatric trials: commentary. Ann Ist Super Sanita. 2016; 52(1): 9-10.
10. Brookman-Frazee L, Stahmer A, Stadnick N, Chlebowski C, Herschell A, Garland A. Characterizing the use of research-community partnerships in studies of Evidence-Based Interventions in Children's Community Services. Adm Policy Ment Health. 2016; 43(1): 93-104.
11. Gwara M, Smith S, Woods C, Sheeren E, Woods H. International Children's Advisory Network: a multifaceted approach to patient engagement in Pediatric Clinical Research. Clin Ther. 2017; 39(10): 1933-8.
12. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79(3): 357-69.
13. Joseph PD, Caldwell PH, Tong A, Hanson CS, Craig JC. Stakeholder views of clinical trials in low-and middle-income countries: a systematic review. Pediatrics. 2016; 137(2): e20152800.
14. Winch R, McColgan M, Modi N, Greenough A. Comparison of UK paediatric consultants' participation in child health research between 2011 and 2015. Arch Dis Child. 2017; 102(8): 702-6.
15. Demirdjian G, Rodríguez S, Vassallo JC, Irazola V, Rodríguez J. In-hospital capacity-building in research and management for pediatric professionals. Arch Argent Pediat. 2017; 115 (1): 58-64.
16. Britz D. Electronic supplementary material. En: Digital Simulation in Electrochemistry [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2005. p. 330. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/11009375_21
17. Lipstein EA, Brinkman WB, Fiks AG, Hendrix KS, Kryworuchko J, Miller VA, et al. An emerging field of research: challenges in pediatric decision making. Med Decis Making. 2015; 35(3): 403-8.
18. Benali N, Grojec A, Noeva R. Progress for every child in the SDG Era [internet]. United Children Fund. 2018. Disponible en: https://data.unicef.org/resources/progress-for-every-child-in-the-sdg-era-2019/
19. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017; 390(10100): 1084-150.
20. GBD 2016 Causes of Death Collarobators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017; 390(10100): 1151-210.
21. Ministerio de Salud Pública. Plan plurianual de salud 2017-2020 [internet]. 2019. Disponible en: https://www.msp.gob.do/web/Transparencia/documentos_oai/51/planificacion-estrategica/7005/plan-plurianual-salud-2017-2020.pdf
22. Ministerio de Salud Pública. Plan Decenal de Salud 2006-2015 [internet]. 2019. Disponible en: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Politicas_Nacionales_Salud-Rep_Dominicana-Plan_Decenal_Salud_2006-15.pdf
23. Ministerio de Salud. Plan Plurianual de Salud [internet]. 2016. Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/transparencia/05PlanEstrategico/Archivos/2016/RM367-2016-MINSA.pdf

Correspondencia:
Demian A. Herrera Morban
Dirección: Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza. Avenida Konrad Adenauer, Ciudad Sanitaria Andrea Evangelina rodriguez Peroso, Santo Domingo Norte, Republica Dominicana.
Teléfono: +1-809-568-8222
Correo electrónico: herreramorbanmd@gmail.com

Recibido: 30 de setiembre de 2019
Evaluado: 12 de febrero de 2020
Aprobado: 13 de marzo de 2020

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

ORCID iDs
Demian A. Herrera Morban https://orcid.org/0000-0002-6678-6064
Manuel Colomé Hidalgo https://orcid.org/0000-0002-4562-6491

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.06

Proteína C-reactiva asociada a la condición periodontal de gestantes

Sandra Jessenia Pesantes Sangay [1,a] ; Pablo Alejandro Millones Gómez* [2,b]

RESUMEN

Objetivo: Determinar el nivel de proteína C-reactiva según el estado periodontal, edad y trimestre de gestación en gestantes del Centro de Salud Magna Vallejo en Cajamarca, Perú.
Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se trabajó con una muestra de 60 gestantes divididas en tres grupos: gestantes periodontalmente sanas, con gingivitis y con periodontitis. Se empleó el índice de Rusell para la determinación del estado periodontal. El valor del nivel de proteína C-reactiva fue tomado del registro de la historia clínica de cada paciente.
Resultados: Se encontró un nivel de proteína C-reactiva elevado en el 66,70 % de gestantes con gingivitis y en el 100 % de gestantes con periodontitis, así mismo en el 84,60 % de gestantes adultas.
Conclusiones: Los niveles de proteína C-reactiva tienden a elevarse en las pacientes con enfermedad periodontal y se incrementa con la edad de las gestantes.

Palabras clave: Proteína C-reactiva; Gingivitis; Periodontitis (Fuente: DeCS BIREME).

C-reactive protein associated with the periodontal condition of pregnant women

ABSTRACT

Objective: To determine the C-reactive protein level according to the periodontal state, age and trimester of pregnancy in pregnant women who attend the Centro de Salud Magna Vallejo, Cajamarca, Peru.
Materials and methods: An observational, descriptive and cross-sectional study conducted in a sample of 60 pregnant women divided into three groups: those who were periodontally healthy, those with gingivitis and those with periodontitis. The Russell Index was used to determine the periodontal status. The value of the C-reactive protein level was taken from each patient's medical record.
Results: An elevated C-reactive protein level was found in 66.70 % of the pregnant women with gingivitis, 100 % of the pregnant women with periodontitis and 84.60 % of the adult pregnant women.
Conclusions: C-reactive protein levels tend to rise in patients with periodontal disease and increase in adult pregnant women.

Keywords: C-Reactive protein; Gingivitis; Periodontitis (Source: MeSH NLM).

1 Universidad César Vallejo. Escuela de Estomatología. Piura, Perú.
2 Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt, Escuela de Estomatología. Huancayo, Perú.
a Maestra en Estomatología, Cirujano dentista especialista en Periodoncia.
b Doctor en Estomatología, Cirujano dentista especialista en Periodoncia.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

La relación bilateral entre la enfermedad periodontal y el embarazo es bien conocida desde hace muchos años, y se confirma un aumento de la incidencia en esta etapa [1,2]. Asimismo, son conocidos los efectos de la enfermedad periodontal sobre la gestación, como parto pretérmino, retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y preeclampsia [3,4], complicaciones que representan un problema de salud pública de significancia mundial, ya que constituyen las principales causas de mortalidad materna y neonatal [3].

La evidencia científica nos indica que, durante la enfermedad periodontal, se incrementa la concentración de marcadores inflamatorios, entre ellos la proteína C-reactiva [5,6], cuya identificación podría ser de utilidad en el establecimiento de la magnitud de la enfermedad periodontal y posibles factores de riesgo durante la gestación.

La proteína C-reactiva es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado y su incremento está regulado por el aumento de citoquinas proinflamatorias, en especial, la interleucina 6 (IL-6) y en menor frecuencia, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNFα, por sus siglas en inglés) que responden al daño inducido en los tejidos por inflamaciones, infecciones o neoplasias [6-9].

Se ha descrito que 6 a 12 horas después de empezar el estímulo inflamatorio, la proteína C-reactiva se incrementa y alcanza sus valores máximos entre las 24 a 72 horas, con una vida media de alrededor de 19 horas [8,9]. Acabado el estímulo, sus valores se normalizan a los 7 días, aproximadamente. Su índice de producción establece sus valores circulantes, reflejando la intensidad de los procesos patológicos que contribuyeron a su estímulo [9].

La proteína C-reactiva se liga a la fosfocolina y reconoce patógenos externos; además, inhibe la adhesión leucocitaria al endotelio y la generación de superóxidos en los neutrófilos y estimula la síntesis de factor tisular en los monocitos y citocinas inflamatorias [10].

Se ha determinado que la proteína C-reactiva no se comporta solamente como un marcador inflamatorio sistémico, sino que tiene efectos proinflamatorios que incrementan la lesión en los tejidos y conducen a una enfermedad más grave. Este hecho la convierte en un participante directo en distintos cuadros en los que interviene la respuesta inmune innata [7].

Diferentes mecanismos de muerte celular programada (apoptosis) e inflamaciones subclínicas van incrementándose conforme pasan los años, y la edad puede influir en el aumento del nivel de proteína C-reactiva [7]. Así mismo, la edad gestacional podría ocasionar una variación en los niveles de proteína C: se han encontrado reportes de gestantes del segundo y tercer trimestre con niveles séricos más elevados lo que se asocia a riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y preeclampsia [11-14].

Las lesiones inflamatorias menores pueden incrementar los valores de proteína C-reactiva, por lo que es un marcador altamente sensible, y se convierte en una medida fiable para la evaluación y el seguimiento de la inflamación [10], como en el caso de la enfermedad periodontal en el embarazo.

Durante el embarazo, la inmunosensibilidad y los mediadores de la respuesta inflamatoria se ven alterados debido al aumento de los niveles de estrógenos y progesterona. Los cambios en los valores hormonales, así como en los hábitos de higiene oral y estilo de vida, pueden dar lugar a una mayor susceptibilidad de las mujeres embarazadas a la enfermedad periodontal [3,15].

Los diversos estudios que han evaluado la asociación entre la enfermedad periodontal y marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva han encontrado un aumento progresivo de sus niveles, según la severidad de la enfermedad periodontal [16-22]; asimismo, se evidencia una disminución de dichos niveles después de que los pacientes fueron sometidos a tratamiento periodontal [6,16,23]. Sin embargo, existen muy pocas investigaciones en gestantes, lo que merecería su continuo estudio, ya que tal asociación no solo involucra el hallazgo de un biomarcador inflamatorio, sino de un factor de riesgo. Estudios recientes confirman que los niveles altos de proteína C-reactiva estimulan la producción de citoquinas inflamatorias, la activación del complemento y el daño en los tejidos, lo que incrementa la respuesta inflamatoria [5,7,10], que es considerada patogénica en el desarrollo de algunas enfermedades como la hipertensión arterial [7], lo que incrementaría el riesgo de eventos adversos en el embarazo [24-26].

Según los últimos datos estadísticos del Banco Mundial, la tasa de mortalidad materna en el Perú asciende a 88 por cada 100 000 nacidos vivos [27], una de sus principales causas es la hipertensión gestacional (preeclampsia y eclampsia). Por otra parte, la tasa de mortalidad neonatal se estima en 7,3 por cada 1000 nacidos vivos [27], sus causas son el parto prematuro y el bajo peso del bebé al nacer, la etiología de ambos, a su vez, se relacionaría la hipertensión gestacional. En consecuencia, la interpretación que el personal médico, incluido el equipo odontológico, le da a este biomarcador inflamatorio en los diversos entornos clínicos de la gestante como condiciones estomatológicas y periodontales, se vuelve importante. De la misma manera en que la edad de la gestante y la edad gestacional evidencian cambios anatómicos y fisiológicos diferentes, también se observan situaciones clínicas periodontales distintas, lo que ameritaría un estudio minucioso de los niveles de proteína C-reactiva en dichos contextos, que darían oportunidades para la prevención y el

manejo temprano de enfermedades periodontales en esta esta etapa de vida tan susceptible de la mujer.

El presente estudio tuvo como propósito determinar el nivel de proteína C-reactiva según estado periodontal, edad y trimestre de gestación, en gestantes atendidas en el Centro de Salud Magna Vallejo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

La presente investigación es de tipo observacional, descriptiva y de corte transversal, y fue realizada en el Centro de Salud Magna Vallejo, Cajamarca - Perú.

La población estimada, basada en los reportes del servicio de odontología y que cumplió con los criterios de inclusión, fue de 150 gestantes. El cálculo del tamaño de la muestra se determinó mediante la fórmula estadística para la estimación de una proporción poblacional, más la fórmula para muestras reajustadas [28]. Finalmente, la muestra estuvo conformada por 60 gestantes seleccionadas por muestreo sistemático aleatorio simple. Los criterios de inclusión que se establecieron fueron los siguientes: gestantes ≥ 18 años, con al menos 20 piezas dentales, en aparente buen estado de salud sistémico, nutricional y mental, lúcidas y orientadas en tiempo, espacio y persona. Se excluyeron aquellas gestantes que ingerían de algún tipo de fármaco sistémico y que consumían de cigarrillos, alcohol y/o drogas.

Variables y mediciones

Las gestantes fueron distribuidas en 3 grupos, según el estado periodontal encontrado: gestantes periodontalmente sanas, gestantes con gingivitis y gestantes con periodontitis. Para el diagnóstico periodontal se empleó una sonda periodontal tipo OMS, espejos bucales sin aumento N. ° 5 con mango y una fuente de luz artificial. Se aplicó el índice periodontal de Rusell (PI) [29] con la siguiente clasificación: 0 = encía sana, sin evidencia de alteración; 1 = gingivitis leve: área de inflamación en la encía libre, no circunscribe el diente; 2 = gingivitis, con área de inflamación en toda la encía libre que rodea el diente, pero no existe ruptura evidente de la adherencia epitelial; 4 = usado cuando las radiografías son posibles de realizar. No hay valoración clínica, pequeña pérdida ósea a rayos X; 6 = gingivitis con formación de bolsa: ruptura de la adherencia epitelial y evidencia de bolsa periodontal. No hay interferencia con la masticación, ni existe movilidad dentaria; y 8 = destrucción avanzada con pérdida de la función masticatoria, bolsa profunda, movilidad evidente. Se consideraron los valores 1 y 2 como gingivitis y los valores 6 y 8 como periodontitis. El criterio 4 no fue tomado en cuenta para evitar la radiación en la gestante. El operador fue calibrado para el registro del índice periodontal de Rusell por un especialista en Periodoncia, para lo cual se realizó una calibración intra e inter observador y se empleó el índice de Kappa de Cohen, con lo que se obtuvo un nivel de concordancia muy bueno de 0,82 y 0,91, respectivamente.

La duración del embarazo se registró por trimestres de gestación y la edad de la gestante se registró de la siguiente manera: gestante joven (si encontraba entre los 18 y 29 años de edad) y gestante adulta (si fue ≥ 30 años).

Como protocolo del Centro de Salud, todas las gestantes nuevas que acuden a control deben someterse a análisis clínicos de rutina. El protocolo que manejó el laboratorio del establecimiento para la determinación *in vitro* del nivel de proteína C-reactiva fue el siguiente: de aquellas muestras recolectadas de las gestantes, previamente centrifugadas, se tomó 40 ul de suero sanguíneo y se empleó el test en placa mediante aglutinaciones, con el reactivo látex PCR directo de laboratorios QCA (técnica cualitativa) [30], siguiendo las especificaciones técnicas del fabricante. Se colocó una gota del reactivo y se mezcló de manera circular con el suero sanguíneo hasta homogenizar la muestra y se esperó tres minutos para observar la reacción, si la mezcla se conservó uniforme entonces se reportó como "Negativo", lo que significa que el valor de la proteína C-reactiva se encontró dentro del nivel normal ≤ 7,5 mg/L (sin inflamación) y, si en ese lapso se observó aglutinación, se reportó como "Positivo", lo que indica que el valor de la proteína C-reactiva se encontró elevado, es decir >7,5 mg/L (con inflamación). Los resultados de los análisis clínicos de proteína C-reactiva fueron registrados en la ficha de recolección de datos, elaborada para dicho fin, así como también los datos del estado periodontal, la edad de la gestante y el trimestre de gestación.

Análisis estadístico

Se empleó el programa estadístico SPSS Statistics 22,0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) para el procesamiento de la información y se presentaron los resultados en tablas de doble entrada. Se calcularon las frecuencias absolutas y porcentuales del nivel de proteína C-reactiva según el estado periodontal, edad y trimestre de gestación. Para comparar el nivel de proteína C-reactiva, según las diferentes variables, se utilizó la prueba Z de comparación de proporciones. Para determinar la asociación del estado periodontal, trimestre de gestación y la edad de la gestante sobre la proteína C-reactiva se emplearon modelos de regresión logística binaria. Se consideró un nivel de significancia del 5 %.

Consideraciones éticas

Para la ejecución del presente estudio se contó con la aprobación del jurado evaluador de la Unidad de Posgrado en Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Trujillo, la aprobación de la dirección de la Microrred de Salud Magna Vallejo y el consentimiento informado de la paciente. Se siguieron los principios éticos de la Declaración de Helsinki,

de la Asociación Médica Mundial y las pautas éticas internacionales para investigación biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS).

RESULTADOS

Del total de gestantes evaluadas, 7 presentaron periodonto sano (11,67 %), 42 mostraron gingivitis (70 %) y en 11 encontramos periodontitis (18,33 %). El nivel de proteína C-reactiva se mostró dentro de los valores normales en 21 gestantes evaluadas (35 %) y se encontró un valor elevado en las otras 39 (65 %). El estado periodontal se mantuvo dentro de los valores normales (≤7,5mg/L) en las 7 gestantes con periodonto sano (100 %), se encontró elevado (≥7,5mg/L) en 28 gestantes con gingivitis (66,70 %), y en las 11 gestantes con periodontitis (100 %).

El nivel de proteína C-reactiva, según la edad de la gestante, fue el siguiente: elevado en 20 (52,60 %) de las 38 gestantes jóvenes de 18 a 29 años; de igual manera, 19 (86,40 %) de las 22 gestantes adultas ≥ 30 años de edad. Las demás participantes presentaron niveles normales. Según trimestre de gestación, el nivel de proteína C-reactiva fue elevado en 6 de las 13 gestantes evaluadas de primer trimestre (46,20 %), en 18 de las 28 gestantes de segundo trimestre (64,30 %) y en 15 de las 19 gestantes del tercer trimestre (78,90 %); las demás se mantuvieron dentro del nivel normal (Tabla 1).

Al determinar la asociación del nivel de proteína C-reactiva según estado periodontal, trimestre de gestación y edad de la gestante, se hallaron los siguientes resultados: el nivel de proteína C-reactiva evidenció diferencia estadística significativa entre los grupos normal y elevado en los pacientes con periodonto sano, gingivitis y periodontitis ($p < 0,05$); de igual manera entre los grupos normal y elevado en las gestantes adultas ($p < 0,001$) y también entre los grupos normal y elevado en las gestantes del tercer trimestre ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de proporciones del nivel de proteína C-reactiva en gestantes según estado periodontal, trimestre de gestación y edad de la gestante

Variable	Grupos	N	Nivel de PCR		*p**
			Normal n (%)	Elevado n (%)	
Estado periodontal	Sano	7	7 (100,0)	0 (0,0)	0,001
	Gingivitis	42	14 (33,3)	28 (66,7)	0,004
	Periodontitis	11	0 (0,0)	11 (100,0)	< 0,001
Edad de la gestante	Joven	38	18 (47,4)	20 (52,6)	0,819
	Adulta	22	3 (13,6)	19 (86,4)	< 0,001
Trimestre de gestación	1.er	13	7 (53,8)	6 (46,2)	1,000
	2. er	28	10 (35,7)	18 (64,3)	0,060
	3. er	19	4 (21,1)	15 (78,9)	0,001

*p** Prueba Z comparación de proporciones.

En la determinación Odds-ratio se encontró diferencia significativa en la edad de la gestante ($p < 0,05$) con un OR = 5,70 (Tabla 2).

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.07

Tabla 2. Prueba de regresión logística para la determinación de la asociación del nivel de proteína C-reactiva en gestantes según estado periodontal, trimestre de gestación y edad de la gestante

Variable	n	B	OR	p*
Estado periodontal	60	21,21	1,63	0,998
Trimestre de gestación	60	0,74	2,09	0,062
Edad de la gestante	60	1,74	5,70	0,013

*p**: Regresión logística
B: Coeficiente del modelo
OR: Odds Ratio.

DISCUSIÓN

Es bien conocida la relación entre el embarazo y la enfermedad periodontal. La evidencia científica nos indica que durante el desarrollo de esta enfermedad se incrementa la concentración de marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva [5,6], por lo que su identificación es útil para determinar la magnitud de la enfermedad periodontal y los posibles factores de riesgo durante la gestación, ya que no solo se comporta como un biomarcador, sino que, además, tiene una participación activa en la inflamación, como lo mencionan Tang et al. [7] y Sproston et al. [10].

Observamos la presencia de la enfermedad periodontal en el 88,30 % de gestantes evaluadas, porcentaje que se aproxima a los datos estadísticos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que reporta un 85 % de enfermedad periodontal en el Perú [31], lo que significa que representa uno de los problemas de salud bucal de mayor frecuencia en nuestra población. La gingivitis es una condición que se presenta en mayor porcentaje, y en nuestro estudio representa un 70 % frente a la periodontitis que se observó solo en el 18,33 % de los casos evaluados. En referencia al nivel de proteína C-reactiva de las gestantes evaluadas, se detectó la presencia de nivel elevado de proteína C-reactiva en el 65 % de los casos evaluados, lo que nos indica que la proteína C-reactiva constituye un marcador inflamatorio de alta sensibilidad, lo que coincide con lo reportado por Sproston et al. [10], quienes señalan su incremento dramático en respuesta a injurias, infección e inflamación.

En cuanto al nivel de proteína C-reactiva según estado periodontal, las gestantes con gingivitis presentaron un valor elevado en la mayoría de los casos evaluados, y se evidencia una diferencia significativa en relación al grupo de casos que presentaron valores normales ($p < 0,05$). Asimismo, las gestantes con periodontitis mostraron un nivel de proteína C-reactiva elevado en todos los casos evaluados, con una diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$), por lo que se evidencia un aumento del número de casos de proteína C-reactiva detectable en suero conforme avanza la enfermedad. Estos resultados coinciden con Martínez et al. [8] y Mannava et al. [32] que sostienen que al ser la proteína C-reactiva un reactante de fase aguda que se produce en respuesta al incremento de interleucinas inflamatorias, sus niveles pueden llegar a elevarse en presencia de la enfermedad periodontal. Además, se encuentra concordancia con los estudios Bansal et al. [17] y Goyal et al. [18] que reportaron niveles medios de proteína C-reactiva más altos en el grupo de periodontitis y plantearon que, con el aumento de la inflamación, los niveles se elevan proporcionalmente, esto debido, posiblemente, a la destrucción progresiva que causa esta enfermedad inflamatoria en el periodonto, lo que involucra la pérdida del tejido óseo. Por lo tanto, se comprende que exista un número mayor de casos con altos valores de proteína C-reactiva en este estado periodontal.

En cuanto a la edad de la gestante, en las gestantes adultas de 30 años a más se estableció un incremento del número de casos con alto valor de proteína C-reactiva con una diferencia estadística altamente significativa entre los grupos con nivel de proteína C-reactiva normal y elevado ($p < 0,001$), dato que coincide con el estudio de Wyczalkowska [33] que muestra que la edad guarda relación con el incremento de los niveles séricos de proteína C-reactiva, dada la mayor cantidad de procesos inflamatorios subclínicos. Dado que la condición inflamatoria del periodonto se incrementa a mayor presencia de *biofilm* bacteriano [34-37] y que la gran mayoría de pacientes de nuestro estudio provienen de zona rural, viven en extrema pobreza y muchas de ellas no han sido concientizadas en prácticas adecuadas de higiene oral, o han recibido tratamientos odontológicos previos, se podría inferir que a mayor edad, mayor depósito de placa bacteriana y, por ende, mayor inflamación periodontal, por lo que se incrementaría el porcentaje de casos de proteína C-reactiva con nivel elevado.

Según el trimestre de gestación, se observó un incremento del porcentaje de casos de proteína C-reactiva con nivel

elevado en el tercer trimestre de embarazo, se evidencia una diferencia estadística altamente significativa en comparación con el grupo que mantuvo sus niveles normales ($p < 0,001$), dato que coincide con los estudios de Ali et al. [13] y Rout et al. [14], esto debido a los cambios en el organismo de la gestante, principalmente en el útero, en las últimas semanas de gestación. Además, habría que considerar que la variación de la situación hormonal de la mujer y su repercusión en los tejidos periodontales proporcionan condiciones óptimas para la colonización de especies microbianas que, generalmente, no forman parte del microambiente periodontal y que inducen la destrucción del tejido a través de enzimas proteolíticas. Si consideramos que tales microorganismos forman *biofilms* que les permiten agruparse en "comunidades" organizadas y tenaces, es comprensible que desarrollen una resistencia a la respuesta inmune del huésped, la misma que, al no resolverse, se convierte en la principal responsable de la destrucción del periodonto, cuya condición inflamatoria se exacerba, conforme avanza la gestación, por la persistencia del factor hormonal y el mayor formación de *biofilms* en las zonas de profundidad [2,34-37] . Por todo ello, es evidente que en el último trimestre se encuentra el mayor porcentaje casos de nivel elevado de proteína C-reactiva.

En la determinación de la asociación del estado periodontal, el trimestre de gestación y la edad de la gestante sobre el nivel de la proteína C-reactiva, se pudo observar que solo la edad de la gestante presentó una diferencia significativa alta con un OR = 5,70, lo que evidencia que las gestantes adultas presentan 4,70 veces más probabilidad de mostrar valor elevado de proteína C-reactiva, lo que puede, a su vez, aumentar la respuesta inflamatoria, y convertirse en un factor de riesgo predictor para resultados adversos en el embarazo, por lo que el conocimiento de sus niveles en diferentes etapas de vida, en especial en la edad adulta, permitiría establecer medidas de prevención que mejoren la calidad de vida de las gestantes y del bebé por nacer.

Se puede concluir que los niveles de proteína C-reactiva tienden a elevarse en las pacientes con enfermedad periodontal, hecho que se incrementa con la edad de las gestantes.

Contribuciones de los autores: SJPS ha participado en la concepción y diseño del estudio, recolección de datos, obtención de resultados, análisis e interpretación de los datos y redacción del informe. PAMG en la revisión crítica del manuscrito, asesoría técnica o administrativa, y aprobación de versión final informe.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rashidi F, Haerian A, Vaziri F, Khabbazian A, Mohammadi S. CPITN changes during pregnancy and maternal demographic factors' impact on periodontal health. Iran J Reprod Med. 2015; 13(2): 107-12.
2. Lu H, Xu W, Wei T, Feng X. Impact of periodontal conditions on the quality of life of pregnant women: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2015; 13: 67.
3. Gesase N, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Mahande MJ, Masenga G. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. Afr Health Sci. 2018; 18(3): 601-11.
4. Makeeva I, Ignatko A, Churganova A, Lebedev V, Makeeva M. Periodontal diseases and complicated pregnancy. Stomatologiia (Mosk). 2019; 98(1): 7-73.
5. Ersin R, Öngöz F, Gökmenoğlu C, Kara C. Salivary fetuin-A, S100A12, and high-sensitivity C-reactive protein levels in periodontal diseases. Oral Dis. 2018; 24(8): 1554-61.
6. Ahmad A, Nazar Z, Swaminathan D. C-Reactive Protein levels and periodontal diseases during pregnancy in malaysian women. Oral Health Prev Dent. 2018; 16(3): 281-9.
7. Tang Y, Fung E, Xu A, Yao H. C-reactive protein and ageing. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2017; 44: 9-14.
8. Martínez V, Carrillo B, Guzmán E, Puerto M, Bermeo J, Pozos A. Proteína C reactiva como marcador inflamatorio en la enfermedad periodontal. Nova Scientia, 2017; 9(2): 51-64.
9. Manzur F, Alvear C, Alayón A. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. Rev Colomb Cardiol 2011; 18(5): 273-8.
10. Sproston N, Ashworth J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 2018; 9: 754.
11. Suarez I, Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J, et al. Proteína C reactiva plasmática en el segundo trimestre para predicción de parto pretérmino. Perinatología y Reproducción Humana. Elsevier. 2016; 30(2): 57-62.
12. Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-Reactive Protein levels at the midpregnancy can predict gestational complications. BioMed Research International. 2018; (3): 1-8.
13. Ali Z, Bokhari F, Zaki S, Zargham U, Tauseef A, Khakan S. Correlation of CRP levels in third trimester with fetal birth weight in preeclamptic and normotensive pregnant women. J Coll Physicians Surg Pak. 2015; 25(2): 111-4.
14. Rout R, Mahalik M. Comparison of C-reactive proteins level in gestational hypertension and in normal pregnancy in 2nd and 3rd trimester and its correlation with maternal and foetal outcome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2019; 8(6): 2541-8.
15. Wu M, Chen S, Jiang S. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 623427.
16. Zhong Z, Fu H. Effects of SPR periodontal basic therapy on cervical crevicular fluid C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2018; 27(5): 530-4.
17. Bansal T, Dhruvakumar D, Pandey A. Comparative evaluation of C-reactive protein in peripheral blood of patients with healthy gingiva, gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and particle-enhanced turbidimetric immuno-analysis. J Indian Soc Periodontol. 2014; 18(6): 739-43.
18. Goyal L, Bey A, Gupta N, Sharma V. Comparative evaluation of serum C-reactive protein levels in chronic and aggressive periodontitis patients and association with periodontal disease severity. Contemp Clin Dent. 2014; 5(4): 484-8.
19. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida

A, et al. Associations among tooth loss, systemic inflammation and antibody titers to periodontal pathogens in Japanese patients with cardiovascular disease. J Periodontal Res. 2018; 53(1): 117-22.
20. Sarmiento LR, Velosa J, Arango D, Villegas M, Latorre C, Escobar F. Relación entre la presencia de enfermedad periodontal y el infarto agudo al miocardio por medio de la proteína C reactiva ultrasensible: primera parte. Univ Odontol. 2015; 34(73): 139-48.
21. Becerra TB, Calla-Poma RD, Requena-Mendizabal MF. Antibacterial effect of peruvian propolis collected during different seasons on the growth of Streptococcus Mutans. Open Denstistry J. 2019; 13(1): 327-31.
22. Huang W, Wu J, Mao Y, Zhu S, Huang GF, Petritis B, et al. Developing a periodontal disease antibody array for the prediction of severe periodontal disease using machine learning classifiers. J Periodontol. 2020; 91(2): 232-43.
23. Musalaiah S, Anupama M, Nagasree M, Krishna CM, Kumar A, Kumar PM. Evaluation of nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis patients with anemia by estimating hematological parameters and high-sensitivity C-reactive protein levels. J Pharm Bioallied Sci. 2014; 6(Suppl. 1): S64-9.
24. Atta J, Ahmed Z, Aslam N, Nawaz H, Das T, Ali Z. C-reactive protein in patients with preeclampsia. Indo Am J Pharm Sci. 2017; 4(3).
25. Peña E, Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J. Proteína C Reactiva en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas. Clin Invest Gin Obst. 2016; 43(1): 7-11.
26. Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-Reactive Protein Levels at the Midpregnancy Can Predict Gestational Complications. Biomed Res Int. 2018.
27. The World Bank. World Development Indicators [Internet]. 2020. Disponible en: https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SH.DYN.NMRT&country=
28. Araya C, Galindo MP. Tamaño de la muestra en investigación clínica. Med Clin (Barc). 2009; 133(1): 26-30.
29. Bascones A. Periodoncia clínica e implantología oral. Ediciones Avances. Barcelona. 2009.
30. Química Clínica Aplicada. Látex PCR directo. Test en placa para la determinación in vitro de la Proteína C Reactiva. 2009.
31. Ministerio de Salud del Perú. Estrategia Sanitaria Nacional De Salud Bucal [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/portalweb/06prevencion/prevencion_2.asp?sub5=13
32. Mannava P, Gokhale S, Pujari S, Biswas KP, Kaliappan S, Vijapure S. comparative evaluation of C-reactive Proteins in pregnant women with and without periodontal pathologies: a prospective cohort analysis. J Contemp Dent Pract. 2016; 17(6): 480-3.
33. Wyczalkowska A, Czarkowska B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory markers change with age, but do not fall beyond reported normal ranges. Arch Immunol Ther Exp. 2016; 64: 249-54.
34. Opeodu I, Dosumu E, Arowojolu M. periodontal condition and treatment needs of some pregnant women in Ibadan, Nigeria. Ann Med Health Sci Research. 2015; 5(3): 213-7.
35. Kashetty M, Kumbhar S, Patil S, Patil P. Oral hygiene status, gingival status, periodontal status, and treatment needs among pregnant and nonpregnant women: a comparative study. J Indian Soc Periodontol. 2018; 22(2): 164-70.
36. Lasserre J, Brecx M, Toma S. Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. Materials (Basel). 2018; 11(10): 1802.
37. Vieira A, Magalhães C, Hartenbach F, Martins do Souto R, Maciel da Silva C. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. Microb Pathog. 2016; 94: 27-34.

Correspondencia:
Pablo Alejandro Millones Gomez
Dirección: Avenida Cesar Vallejo 1429, Lima, Perú.
Teléfono: 944908425
Correo electrónico: pablodent@hotmail.com

Recibido: 23 de enero de 2020
Evaluado: 27 de abril de 2020
Aprobado: 12 de mayo de 2020

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

ORCID iDs
Sandra Jessenia Pesantes Sangay https://orcid.org/0000-0002-3841-2735
Pablo Alejandro Millones Gómez https://orcid.org/0000-0002-7105-0940

Características clínicas y complicaciones de la cirrosis hepática en una población de altura (Huancayo, 3250 m s. n. m.)

Calderón Gerstein, Walter* [1,2,a]; Ascanio Paredes, Maritza [1,b]; Yarinsueca Mata, Pilar Rocío [3,c]

RESUMEN

Objetivo: La cirrosis hepática ocasiona significativa mortalidad y morbilidad. Esta investigación trata de determinar la presentación clínica, la etiología y las complicaciones de los pacientes con cirrosis hepática en una población que habita en una región de altura del Perú.
Materiales y métodos: Evaluación retrospectiva de la presentación clínica y las complicaciones de la cirrosis hepática. Se estudiaron 108 historias clínicas de pacientes cirróticos ingresados en el Servicio de Medicina del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de la ciudad de Huancayo entre el 2010 y el 2012.
Resultados: El promedio de edad de los pacientes fue de 60,50 años (rango 12-82 años) y el 62,90 % fueron varones. La etiología más frecuente fue la ingesta alcohólica (63,00 %) seguida por las hepatitis B y C crónicas (7,40 % y 2,80 %, respectivamente). El 58,30 % de los casos correspondía al estadio B de la clasificación de Child-Pugh y el 31,30 % se encontraba en estadio C. La manifestación clínica más frecuente fue la distensión abdominal (87,00 %). Las complicaciones más comunes fueron la ascitis (56,00 %), la encefalopatía hepática (47,20 %) y el síndrome hepatorrenal (8,30 %).
Conclusiones: La cirrosis alcohólica fue la etiología más común y las complicaciones más frecuentes fueron la ascitis y la encefalopatía hepática.

Palabras clave: Cirrosis hepática; Ascitis; Encefalopatía hepática; Síndrome hepatorrenal (Fuente: DeCS BIREME).

Clinical features and complications of liver cirrhosis in a high-altitude population (Huancayo, 3,250 m a.s.l.)

ABSTRACT

Objective: Liver cirrhosis is responsible for significant morbidity and mortality. This research aims to determine the clinical presentation, etiology and complications of patients with liver cirrhosis from a population living at a high altitude region in Peru.
Materials and methods: A retrospective study of the clinical presentation and complications of liver cirrhosis was conducted. One hundred eight (108) medical records of patients with liver cirrhosis admitted to the Internal Medicine Service of the Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, Huancayo,were evaluated between 2010 and 2012.
Results: Patients' mean age was 60.5 years (range: 12–82 years) and 62.9 % were males. The most common etiology was alcohol consumption (63 %), followed by chronic hepatitis B and C (7.4 % and 2.8 %, respectively). Fifty-eight point three percent (58.3 %) of the patients had a Child-Pugh class B score and 31.30 % of them had a Child-Pugh class C score. The most frequent clinical presentation was abdominal distension (87 %). The most common complications were ascites (56 %), hepatic encephalopathy (47.2 %) and hepatorenal syndrome (8.3 %).
Conclusions: Alcoholic liver cirrhosis was the most common etiology. The most frequent complications were ascites and hepatic encephalopathy.

Keywords: Liver cirrhosis; Ascites; Hepatic encephalopathy; Hepatorenal syndrome (Source: MeSH NLM).

1 Departamento de Medicina. Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé-Essalud. Huancayo, Perú.
2 Universidad Continental. Huancayo, Perú.
3 Hospital Luís Negreiros Vega. Essalud. Callao, Perú.
a Médico internista.
b Médico cardióloga.
c Médico pediatra.
* Autor corresponsal.

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.08

INTRODUCCIÓN

La morbilidad y mortalidad de la cirrosis hepática es elevada, es la quinta o sexta causa general de fallecimiento en México [1] y Chile [2]. En el Perú, la tasa de mortalidad de esta enfermedad es de 9,48 pacientes fallecidos por cien mil habitantes. Además, ocupa el quinto lugar en la mortalidad general, pero en la población de 20 a 64 años representa la segunda causa de muerte [3]. En Huancayo, Junín, la cirrosis es la tercera causa de mortalidad después de las neumonías y el cáncer de estómago, con una tasa de 11 casos por cada 100 mil habitantes, y se establece como el principal motivo de mortalidad en los adultos de 20 a 64 años [4].

En el Perú, según Dávalos [5] la cirrosis hepática sería más prevalente en varones mayores de 60 años. En una revisión de estudios epidemiológicos, el mencionado autor concluyó que el tipo principal sería la cirrosis alcohólica o de Laennec y la segunda, la hepatitis crónica por virus B. Los casos de cirrosis se diagnosticarían en un estado avanzado [5], especialmente cuando aparece una complicación, entre las cuales, la hemorragia por várices esofágicas sangrantes sería la más frecuente.

En la altura, la presión de oxígeno y la temperatura son menores, lo que condiciones cambios en las manifestaciones de diversas enfermedades como las respiratorias, cardiovasculares y gastrointestinales [6,7]. En la ciudad de Huancayo, ubicada a 3259 m s. n. m., la población no solo está expuesta a los efectos de la altura, sino que presenta características socioculturales y económicas propias que podrían influir en la etiología y formas de presentación de cuadros digestivos como la cirrosis. Debido a que no existen estudios de esta enfermedad en poblaciones de altura por encima de los 3000 m s. n. m., por lo que se realizó una investigación con el fin de conocer la forma de presentación clínica, así como las complicaciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados con cirrosis hepática.

Los resultados obtenidos permitirán conocer mejor el perfil clínico del paciente cirrótico en la altura y beneficiarán a la población andina del Perú en lo concerniente a la identificación y prevención de complicaciones y al diagnóstico precoz.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio

La presente investigación es un estudio epidemiológico de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal.

Población de estudio

Fueron evaluadas las historias clínicas de los pacientes admitidos al Servicio de Medicina del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de EsSalud de la ciudad de Huancayo (3259 m s. n. m.) en el periodo del 2010 al 2012.

Se revisaron 142 historias clínicas y se excluyeron 34 porque los datos estaban incompletos. Los datos clínicos y de laboratorio que se registraron en la investigación provenían de la información obtenida en las primeras 24 horas de hospitalización.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con evidencia de hepatopatía crónica que cumplían con los ya mencionados criterios diagnósticos para cirrosis, y que habían vivido a una altura por encima de los 3000 m s. n. m. durante los últimos cinco años. Se excluyeron a los pacientes con evidencia de hepatopatía crónica pero que no cumplían con los criterios diagnósticos mencionados e individuos que no habían vivido a una altura por encima de los 3000 m s. n. m. durante los últimos cinco años.

Variables y mediciones

La cirrosis hepática fue diagnosticada por biopsia o por ciertas características clínicas, ecográficas y bioquímicas. Además, fue indispensable la evidencia tanto de insuficiencia hepatocelular como de hipertensión portal.
La falla o insuficiencia hepatocelular fue documentada por la presencia de, como mínimo, de tres de las siguientes alteraciones: hipoalbuminemia (con otras causas descartadas), relación TGP/TGO invertida con valores disminuidos de TGO, encefalopatía hepática confirmada terapéuticamente, relación albúmina/globulina invertida, ginecomastia o pérdida del vello androgénico.

La hipertensión portal fue diagnosticada por una de las siguientes alteraciones: ascitis (de la variedad trasudado y sin otra etiología), confirmación de hipertensión en la vena porta mediante ecografía Doppler venosa, identificación de várices esofágicas por vía endoscópica, circulación abdominal colateral tipo caput Medusae y presencia de síndrome de Banti (trombocitopenia o leucopenia asociada a esplenomegalia). Como criterio diagnóstico complementario se consideró el hallazgo de lesiones micro o macronodulares compatibles con cirrosis en exploraciones hepáticas por laparoscopía, sonografía o tomografía.

Las complicaciones asociadas a cirrosis fueron las siguientes: encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y sangrado por várices esofágicas.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba de Chi cuadrado y las continuas con t de Student. Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov (KS) para determinar la normalidad en el análisis univariado.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética y de Investigación del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé EsSalud-Huancayo.

RESULTADOS

Fueron evaluadas 108 historias clínicas correspondientes a igual número de pacientes. La distribución de la población fue normal para el test de KS. La mayoría de la población (62,90 %) era de sexo masculino y el 37,10 % eran mujeres. La edad promedio fue de 60,50 años. Los individuos entre los 60 y 69 años constituyeron el grupo más numeroso (33,30 %), en segundo lugar, los que tenían entre 50 y 59 años (25,00 %) y, finalmente, el grupo entre 70 y 80 años (22,00 %).

Presentación clínica: El peso promedio de los pacientes fue 61,04 kg y la talla promedio fue 1,57 m. La media del índice de masa corporal (IMC) fue de 23,2 kg/m^2.

La lesión hepática alcohólica fue la causa más frecuente de cirrosis hepática (63,00 %, n=68), seguida de hepatitis B (7,40 %, n=8). Tres pacientes tuvieron hepatitis C; de ellos, uno presentó cirrosis biliar primaria y otro cirrosis alcohólica y hepatitis B. En el 25,00 % (n=27) de los casos no se identificó etiología (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología de la cirrosis hepática

Etiología	Casos	%
Cirrosis alcohólica	68	63,00
Hepatitis B crónica	8	7,40
Hepatitis C crónica	3	2,80
Cirrosis biliar primaria	1	0,90
Hepatitis B y alcohol	1	0,90
Cirrosis criptogénica	27	25,00
Total	108	100,00

En el examen físico, la distensión abdominal fue el signo más frecuente (n=88; 81,40 %). La identificación de matidez desplazable (n=81,75%) y la confirmación ecográfica de ascitis (n=77; 71,30 %) también se observaron con frecuencia (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos al examen físico

Signos	Número	%
Distensión abdominal	87	81,30
Matidez desplazable	81	75,00
Ascitis	77	71,30
Ictericia	64	59,30
Edemas	49	45,40
Signo de la oleada	42	38,90
Circulación colateral	33	30,60
Equimosis	27	25,00
Hepatomegalia	15	13,90
Arañas vasculares	12	11,10

En relación a los hallazgos de laboratorio se encontró que las proteínas totales tuvieron un valor promedio de 6,06 gr/dl, y la albúmina, de 2,70 gr/dl. La creatinina tuvo una media de 1,54 mg/dl (Tabla 3). El valor promedio de sodio fue 136,00 mEq/; y el del colesterol total, 159,60 mg/dl. La fracción HDL tuvo una media de 25,10 mg/dl, el colesterol LDL fue, en promedio, de 90,50 mg/dl; y los triglicéridos mostraron valores promedio de 119,70 mg/dl.

La media de hemoglobina fue 11,14 gr/dl, y el hematocrito

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.08

fue 33,80 %. Los leucocitos tuvieron una media de 8424. El promedio del tiempo de protrombina fue de 21,76 segundos; el índice internacional normalizado (INR de sus siglas en inglés) fue de 2,44 y las plaquetas fueron 137 000/mm^3.

La hipoalbuminemia se presentó en el 67,60 % de los casos; la trombocitopenia, en el 58,30 %; anemia, en el 53,70 %; y la hipoprotrombinemia, en el 50,90 %.

Tabla 3. Valores de laboratorio

Signos	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación
Bilirrubina total (mg/l)	108	0,40	29,30	21,36	18,21	3,61
Albúmina (gr/dl)	108	0,40	4,80	2,70	2,80	0,56
Tiempo de protrombina (segundos)	108	10,70	60	21,76	17,30	2,43
Creatinina (mg/dl)	108	0,60	19,00	1,54	0,80	0,58
INR	108	0,98	13,20	2,44	2,23	0,52
Sodio (mEq/L)	108	123	161	136	131	4,20
TGO (U/L)	108	13	112	62,80	31,40	5,70
TGP (U/L)	108	9	157	41,30	27,70	5,30
Colesterol total (mg/dl)	108	67	219	159,60	148,30	6,30

Respecto a las ecografías, el 41,60 % mostró la triada de micronódulos hepáticos, esplenomegalia y ascitis; en el 21,50 % se encontró un patrón similar, pero sin esplenomegalia; y en el 14,30 %, se observaron los mismos hallazgos, pero sin ascitis (Tabla 4).

Tabla 4. Hallazgos ecográficos

Ecografía abdominal	Casos	%
Ecografía abdominal normal	1	1,20
Presencia de ascitis	5	6,00
Hígado micronodular	8	9,50
Esplenomegalia	2	2,40
Hígado micronodular y ascitis	18	21,40
Hígado micronodular y esplenomegalia	12	14,30
Hígado micronodular, ascitis y esplenomegalia	35	41,60
Ascitis y esplenomegalia	3	3,60
Total	84	100,00

Se realizaron 11 biopsias hepáticas. Una de ellas reveló cirrosis biliar primaria, en 9 se observó cirrosis micronodular y una mostró combinación de lesiones micro y macronodulares.

La ascitis fue la complicación más común (71,30 %), la encefalopatía hepática se observó en el 47,20 %; seguida por la hemorragia por las varices esofágicas (43,50 %) (Tabla 5). Con respecto a las varices esofágicas, primaron las de segundo grado (20,40 %), seguidas de las de grado I (13,00 %) y grado III (9,30 %).

En relación a la encefalopatía hepática, la más frecuente fue de la de primer grado (19,50 %). El 14,70 % de los pacientes tuvieron encefalopatía de segundo grado, y solo el 13,10 %, de tercer grado. El síndrome hepatorrenal se presentó en el 8,30 % de los casos, y la peritonitis bacteriana espontánea en el 5,60 %.

Tabla 5. Complicaciones de la cirrosis hepática

Complicaciones	Número	%
Ascitis	61	56,50
Encefalopatía hepática	51	47,20
Hemorragia digestiva alta	39	36,10
Várices esofágicas	47	43,50
Shock	18	16,70
Infección bacteriana	11	10,20
Síndrome hepatorrenal	9	8,30
Insuficiencia hepática	7	6,50
Peritonitis bacteriana espontánea	6	5,60

Puntaje de Child-Pugh: El puntaje de Child-Pugh más frecuente es el estadio B con un 25,90 % (n=28), luego el C con 13,90 % (n=15) y, finalmente, el estadio A con 4,60 % (n=5). La estancia hospitalaria promedio fue 11,30 días, con un máximo de 90 días y un mínimo de 1 día. La mortalidad fue 33,30 % (n=36): las causas principales fueron el choque séptico y la insuficiencia hepática (n=6), seguidos del choque hipovolémico y el síndrome hepatorrenal (n=4).
Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de sexo masculino y femenino: los varones presentaron con más frecuencia cirrosis alcohólica (76,50 % versus 42,50 % en las mujeres), ascitis, estadios avanzados de enfermedad y menor sobrevida (58,80 % en el sexo masculino versus 79,50 % en el sexo femenino) ($p < 0,05$) (Tabla 6).

Tabla 6. Diferencias en la presentación de la cirrosis, según género

Género	Masculino		Femenino		
Característica	N.º	%	N.º	%	Valor *p*
Alcoholismo	52	76,50	17	42,50	0,005*
Ascitis	34	85,00	43	63,20	0,012*
Estadio avanzado	17	42,50	17	25,00	0,0048*
Sobrevida	40	58,80	31	79,50	0,023*

*: $p < 0,05$

DISCUSIÓN

En esta investigación, la edad promedio fue de 60,56 años, valor cercano al reportado por Bustíos [8] en Lima, así como a los encontrado por Medina en Chile (61,50 años) [2]. El estudio de Campollo, en Guadalajara, [1] reportó una población más joven, con un promedio de 55 años. El sexo masculino predominó (62,90 %), lo que es similar a lo hallado en el Hospital Rebagliati (54,90 %) [8], Chile (60,8 %) [2] y Guadalajara (69,40 %) [1].

En relación a la etiología, en el 63 % de los pacientes, el alcohol fue la causa; este resultado es superior al de Lima (28,00 %) [7] y de Lebroc (33,30 %) [9], pero similar al del Hospital Juárez (57,4 %) [10] y al de Lambayeque, el cual obtuvo un odds ratio de 16 para esta etiología [11], aunque inferior al de Guadalajara (77,7 %) [1].

Según DEVIDA [12], el consumo de alcohol en Lima sigue aumentando, los peruanos empiezan a ingerir bebidas alcohólicas, en promedio, a los 13 años la edad. Según datos de la misma institución, el 59,70 % de los adolescentes de 12 a 18 años consume alcohol. El 34,00 % de los consumidores jóvenes peruanos tienen un patrón patológico de consumo de alcohol. Carecemos de datos en Huancayo, pero la ingesta podría ser similar o superior.

Como segunda causa de cirrosis se halló a la hepatitis B (7,40 %), este valor es inferior al reportado en un estudio en el Hospital Rebagliati, que fue de 15,20 %. El Perú tiene áreas geográficas con alta endemicidad para infección por virus de hepatitis B como Madre de Dios, Abancay, Huanta y la Amazonía en general; en dichas áreas la prevalencia de seropositividad para el antígeno de superficie sería de 10-20 % [13].

Un 25,00 % de los casos fue catalogado como cirrosis criptogénica, este resultado es mayor al del Hospital Rebagliati donde esta enfermedad se presentó en el 21,30 % [7]. La hepatitis C se observó solo en el 2,78 %, a diferencia del Hospital Rebagliati en el cual se halló en el 11,80 %. No se describieron casos de hepatitis autoinmune y se reportó un individuo con cirrosis biliar primaria.

La distensión abdominal (81,30 %) fue el hallazgo más frecuente en el examen físico, seguido por la matidez desplazable (75,00 %) y la ascitis (71,30 %), mientras que Lebroc (Cuba) [9] reportó como signo más frecuente a la ictericia (47,90 %), y la ascitis solo en el 39,50 %.

La prevalencia de anemia fue de 53,70 %, proporción inferior al promedio (75,00 %) [14,15] y al valor hallado por Mathurin (Argentina) [16] (86,00 %), lo cual se debería a la mayor producción de eritropoyetina en la altura [7], aunque se desconoce si podría cambiar el pronóstico del paciente cirrótico.

El cuadro clínico silencioso, con síntomas inespecíficos como fatiga e hiporexia, se presentaría en 14 al 40 % de los cirróticos [14]. En el presente estudio primaron las manifestaciones de hipertensión portal, como la ascitis y la esplenomegalia. Respecto a los estigmas hepáticos, se encontraron pocos casos de eritema palmar y presencia de arañas vasculares (11 %).

El valor promedio de albúmina fue de 2,70 gr/dl, al igual que en la serie de Lima [8], pero con un valor mínimo de 0,40 mg/dl en un paciente. La media del tiempo de protombina fue de 21,70 segundos, con un valor máximo de un minuto.

El promedio de plaquetas fue de 137 000 por campo; y se observa que más de la mitad de los pacientes presentaba trombocitopenia. La concentración media de bilirrubina fue de 4,25 mg/dl mientras que en un estudio previo [8], fue de 4,65 mg/dl.

El valor promedio de sodio fue de 136 meq/L, resultado similar al de la serie de Lima [8], en la cual fue de 135 meq/L, con una tasa de 25 % de hiponatremia en los pacientes con ascitis. Los pacientes con cirrosis desarrollan hiponatremia por disminución del líquido extracelular (hiponatremia hipovolémica) o por retención de sodio renal con sobrecarga de volumen (hiponatremia hipervolémica o dilucional).

En el Hospital Rebagliati, los pacientes cirróticos eran hospitalizados, principalmente, por sangrado de várices esofágicas (38,00 %) [8], esta proporción es similar a la que encontramos en Huancayo.

La tasa de peritonitis bacteriana espontánea fue de 5,60 %, valor inferior a lo reportado previamente [8] (5,60 % versus 13,00 %). Por el contrario, el 8,30 % de los pacientes de Huancayo presentó síndrome hepatorenal mientras que en el estudio de Lima [8] no se reportó ningún caso. Este hallazgo podría ser casual o estar asociado a una alteración de la función renal por efecto de la altura [17].

En el estudio de Lebroc, en Cuba [9], se encontró síndrome hepatorenal en el 1,65 %, de individuos, y el 52,00 % presentó sangrado digestivo alto.

No hubo pacientes cirróticos con hepatocarcinoma en la población estudiada, a diferencia de algunos casos en los estudios de Bustios [8] y Lebroc [9]. Esto se debería al exiguo porcentaje de pacientes con hepatitis B que se observó en Huancayo.

La hemorragia digestiva por várices esofágicas fue de 43,500 %, un porcentaje muy similar al de Lima (38,00 %) [8], Cuba [9] (52,00 %) y Guadalajara (48,40 %) [1].

El 47,20 % de los pacientes presentó encefalopatía hepática, proporción superior a la hallada en Juárez (29,00 %) [10] y

Guadalajara (24,80 %) [1].

El estadio de Child-Pugh más frecuente fue el B con un 58,30 %, similar al de Cuba [9] (44,00 %) [10], a diferencia de Lima [8], donde predominó el estadio C (42,50 %).

La población estudiada presentó complicaciones asociadas, principalmente, a la hipertensión portal y, con menos frecuencia, a la insuficiencia hepática. No se puede discernir si esta evolución está relacionada con la altura y el ambiente hipóxico o con las características sociodemográficas de la población.

Los pacientes cirróticos presentan hipoxia crónica en los sinusoides hepáticos [18], lo que induce a mayor producción de factor inducido por la hipoxia 1 (HIF- 1, de sus siglas en inglés) y óxido nítrico, lo que conduce a una mayor vasodilatación de la arteria hepática. Esta elevación del HIF-1 es un componente normal de la adaptación a la altura [7] y se asocia a mayor eritropoyesis, hipertensión pulmonar e hipertensión en el ventrículo derecho, este último componente se incrementa en paralelo a la severidad del daño hepático [19]. Estos datos nos indican que el paciente cirrótico en la altura tendría mayores niveles de HIF-1, óxido nítrico y presión ventricular derecha, pero queda por definir las consecuencias de estos cambios fisiopatológicos. A pesar de lo expuesto, en modelos animales se ha demostrado que la hipoxia no se asociaría a mayor mortalidad en el paciente cirrótico [20].

En el Perú y en el ámbito mundial no existen estudios sobre cirrosis en la altura ni acerca de la función hepática en la altura. Berendsohn en el año 1962 [21] realizó un estudio comparativo en sujetos nativos y residentes de altura (4545 m s. n. m.) con un grupo control a nivel del mar, encontró elevada la bilirrubina total en los sujetos de altura (un aumento de bilirrubina indirecta más que directa). Estos resultados no necesariamente indicaban disfunción hepática y estaban relacionados con el aumento de hemoglobina y la producción de eritrocitos en la altura. Por otro lado, las globulinas séricas, fosforo inorgánico y la fosfatasa alcalina estaban incrementados, pero las proteínas séricas y las transaminasas fueron normales en ambos grupos.

Jurgens et al. [22] evaluaron a 12 sujetos sanos que vivían al nivel del mar y que fueron expuestos a hipoxia inducida por la altitud durante 7 días a 4559 m. Se observaron pequeños cambios en la actividad de los citocromos CYP2D6 y CYP3A4 que sugieren que la hipoxia aguda no tiene efectos clínicamente significativos sobre los citocromos hepáticos en humanos.

Otro estudio [23] examinó el efecto de la hipoxia aguda en los citocromos: CYP1A2 (metabolismo de teofilina) y CYP3A4 (verapamilo) en 20 sujetos en una cámara hipóxica normobárica. La hipoxia aguda no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos ni de sus metabolitos principales. Por otro lado, Kalson [24] investigó el flujo sanguíneo venoso portal, evaluado por Doppler, en un ambiente con hipoxia hipobárica, sin encontrar alteraciones significativas. Sin embargo, hasta la fecha no se habían descrito las características clínicas de la cirrosis en la altura.

El presente estudio cuenta con las siguientes limitaciones: al ser retrospectivo, no ha podido evaluar todas las características clínicas y complicaciones usualmente descritas en la cirrosis. Como se realizó en una sola localidad, no se pudo comparar las variaciones de la enfermedad a diferentes altitudes. Por último, al carecer de biopsia hepática en la mayoría de los casos, un grupo de enfermedades permaneció sin causa identificable y fueron catalogadas como cirrosis criptogénica.

Se concluye que la cirrosis hepática en la ciudad de Huancayo tiene como etiología principal la ingesta alcohólica, con bajas tasas de hepatitis B y C. Las complicaciones principales fueron la ascitis, la encefalopatía hepática y la hemorragia digestiva alta. El sexo masculino se asoció a mayor mortalidad, presencia de ascitis y estadios más avanzados de la clasificación de Child-Pugh. A diferencia de los estudios en poblaciones a nivel del mar, los pacientes cirróticos en esta población de altura tuvieron menores tasas de anemia, hepatocarcinoma y peritonitis bacteriana espontánea, aunque presentaron una mayor proporción de síndrome hepatorrenal y encefalopatía hepática. Se requieren estudios prospectivos que evalúen las repercusiones fisiopatológicas de la altura en el paciente cirrótico.

Contribuciones de los autores: W. Calderón concibió la idea. W Calderón, M Ascanio y P Yarinsueca elaboraron el primer borrador del manuscrito, revisaron la versión final, realizaron la recolección y análisis de los datos, así como la búsqueda bibliográfica; revisaron el borrador y elaboraron la versión final.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campollo O, Valencia-Salinas JJ, Berumen-Arellano A, Pérez-Aranda MA, Panduro-Cerda A, Segura-Ortega J. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. Salud Pública Mex. 1997; 39(3): 195-200.
2. Medina E, Kaempffer A. Cirrosis hepática en Chile. Rev Chil Salud Pública. 2002; 6 (1): 3.
3. Farfán G, Cabezas C. Mortalidad por enfermedades digestivas y

hepatobiliares en el Perú, 1995-2000. Rev Gastroenterol Perú. 2002; 22(4): 212-33.
4. Biblioteca Virtual en Salud. Análisis de la Situación de Salud Junín-2006. Oficina de Epidemiología de la DIRESA Junín [internet]. 2018. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/documentosdigitales/bvsde/texcom/asisregiones/Junin/Junin2006.pdf
5. Dávalos Moscol M. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. Red Peruana de Bibliotecas en Salud. 2003; 6(2): 26-7.
6. Hamad N, Travis S. Gastrointestinal function. In: Swenson E, Bärtsch P, eds. High Altitude: Springer: New York; 2014.
7. Lumbreras L, León-Velarde F. El medio ambiente en Los Andes. En: Monge C, León-Velarde F, eds. El reto fisiológico de vivir en Los Andes. Lima: IFEA-UPCH; 2003. pp. 29-38.
8. Bustíos C, Dávalos M, Román, R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM EsSalud. Rev Gastroenterol Perú. 2007; 27(3): 238-45.
9. Lebroc PD, Reina AB, Camacho AJ, Massíp RM. Caracterización clínica de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Mediciego. 2011; 17(2): 1-8.
10. Rodríguez-Magallán A, Valencia-Romero HS, Trinidad-Altamirano J. Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México. Rev Hosp Jua Mex. 2008; 75(4): 247-56.
11. Beltrán-Jara A, Neciosup-Puican E. Factores de riesgo para cirrosis hepática en la población adulta de la Red Asistencial EsSalud Lambayeque. Rev Cuerpo Méd HNAAA. 2011; 4(2): 77-83.
12. Equipo de Redacción Perú 21. Consumo de alcohol aumenta entre las adolescentes peruanas. [internet]. 2016. Disponible en: https://peru21.pe/lima/consumo-alcohol-aumenta-adolescentes-peruanas-236759./
13. Ruiz E, Almonte M, Pizarro R, Celis J, Montalbeti JA, Urbano R. Infección con virus de la Hepatitis B y Hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: estudio de casos y controles. Rev Gastroenterol Perú. 1998; 18(3): 199-212.
14. Ginés P, Arroyo V. Cirrosis hepática. En: Farreras-Rozman, ed. Medicina interna. 17ma ed. Elsevier: Barcelona; 2014. pp. 250-3.
15. Mathurin SA, Agüero AP, Dascani NA, Prestera JA, Gianserra C, Londero E, et al. Anemia en pacientes internados con cirrosis: prevalencia, significación clínica y factores predictivos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2009; 39(2): 103-11.
16. González-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. World J Gastroenterol. 2009; 15(37): 4653-8.
17. Hurtado A, Escudero E, Pando J, Sharma S, Johnson RJ. Cardiovascular and renal effects of chronic exposure to high altitude. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27(4): 11-6.
18. Moeller M, Thonig A, Pohl S, Ripoll C, Zipprich A. Hepatic arterial vasodilation is independent of portal hypertension in early stages of cirrhosis. PLoS One. 2015; 10(3): e0121229.
19. Sepehrinezhad A, Dehghanian A, Rafati A, Ketabchi F. Impact of liver damage on blood-borne variables and pulmonary hemodynamic responses to hypoxia and hyperoxia in anesthetized rats. BMC Cardiovasc Disord. 2020; 20(1): 13.
20. Voiosu AM, Voiosu TA, Smarandache B, Radoi A, Mateescu RB, Baicus CR, et al. The impact of hypoxaemia on the outcome in liver cirrhosis. J Gastrointestin Liver Dis. 2016; 25(4): 481-7.
21. Berendsohn S. Hepatic function at high altitudes. Arch Intern Med. 1962; 109: 56-64.
22. Jurgens G, Christense HR, Brosen K, Sonne J, Loft S, Olven NV. Acute hypoxia and cytochrome p450-mediated hepatic drug metabolism in humans. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71(4): 214-20.
23. Streit M, Goggelmann C, Dehnert C, Burhenne J, Riedel K, Menold E, et al. Cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism at exposure to acute hypoxia (corresponding to an altitude of 4500m). Eur J Clin Pharmacol. 2005; 6(1): 39-46.
24. Kalson NS, Hext F, Davies AJ, Chan CW, Wright AD, Imray CH, et al. Do changes in gastro-intestinal blood flow explain hight-altitude anorexia?. Eur J Clin Invest. 2010; 40(8): 735-41.

Correspondencia:
Walter Calderón Gerstein
Teléfono: 981600344
Dirección: Jr. Mama Ocllo 2037, Lince. Lima, Perú.
Correo electrónico: waltercalderon2002@yahoo.com

Recibido: 02 de abril de 2020
Evaluado: 30 de abril de 2020
Aprobado: 16 de mayo de 2020

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

ORCID iDs
Walter Calderón Gerstein https://orcid.org/0000-0002-5187-7705
Ascanio Paredes, Maritza https://orcid.org/0000-0002-1762-5088
Yarinsueca Mata, Pilar Rocío https://orcid.org/0000-0003-2323-4902

Satisfacción laboral del personal en el Servicio de Nefrología del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente (Villa María) en 2019

Yojani Holguin Morales [1,a] ; Carlos Contreras Camarena* [b]

RESUMEN

Objetivo: Identificar el nivel de satisfacción laboral del personal del Servicio de Nefrología del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente (Villa María) en 2019.
Materiales y métodos: Estudio de tipo analítico. El Servicio de Nefrología cuenta con 76 trabajadores, 40 (52,64 %) participaron en el estudio (entre médicos, licenciados en enfermería, técnicos en enfermería, administrativos, etc.) Se evaluaron las dimensiones extrínseca e intrínseca de la satisfacción laboral. Los datos se procesaron con el software SPSS, versión 24.00.
Resultados: La población laboral fue relativamente joven (edad media de 38,8 años y DE: ± 6,8), con discreta predominancia del sexo femenino (67,50 %). El 28 % de los trabajadores tuvo un nivel alto de satisfacción. Los participantes que iniciaron sus labores desde la fundación del hospital (tiempo de servicio ≤ 3 años) tuvieron mayor satisfacción laboral que el personal de salud con tiempo de servicio entre 4 y 6 años. El 86,7 % de los trabajadores con menos de 3 años de servicio mostraron un mayor grado de satisfacción media-alta, comparado con el 68 % obtenido en el grupo que laboraba entre 4 a 6 años.
Conclusiones: El 28 % de los trabajadores tuvieron nivel alto de satisfacción laboral, de ellos, los médicos obtuvieron el mayor grado de satisfacción (83,3 %). El 48 % tuvo un nivel medio de satisfacción; además, uno de cada cuatro trabajadores mostró un bajo nivel de satisfacción. Los trabajadores con tiempo de servicio ≤ 3 años fueron los que mostraron el mayor nivel de satisfacción laboral. Observamos que un menor tiempo de servicio se obtiene un mayor nivel de satisfacción laboral.

Palabras clave: Satisfacción laboral; Personal de salud; Ambiente de trabajo (Fuente: DeCS BIREME)

Job satisfaction of the nephrology department staff of the Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Villa María, 2019

ABSTRACT

Objective: To identify the level of job satisfaction of the nephrology department staff of the Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Villa María, in 2019.
Materials and methods: An analytical study was conducted. The nephrology department consists of 76 staff members, out of which 40 (52.64 %) took part in the study (physicians, registered nurses, nurse technicians, administrative staff, etc.). The extrinsic and intrinsic dimensions of job satisfaction were evaluated. The data was processed using SPSS Statistics statistical software, version 24.00.
Results: The staff members were relatively young (mean age: 38.8 years; SD: ± 6.8) and females slightly prevailed (67.50 %). Twenty-eight percent (28 %) of the staff members had high levels of satisfaction. The study participants who started working in the hospital from its creation (job tenure ≤ 3 years) showed higher levels of job satisfaction than those with a job tenure between 4 and 6 years. Eighty-six point seven percent (86.7 %) of staff members who worked less than 3 years showed higher levels of medium-high satisfaction than those who worked between 4 and 6 years (68 %).
Conclusions: Twenty-eight percent (28 %) of the staff members had a high level of job satisfaction, out of whom physicians showed the highest level of satisfaction (83.3 %). Forty-eight percent (48 %) had a medium level of job satisfaction and one out of four staff members showed a low level of satisfaction. Staff members with a job tenure ≤ 3 years had the highest level of job satisfaction: the shorter the job tenure, the greater the job satisfaction. Apparently, job satisfaction "fades away" as years pass.

Keywords: Job satisfaction; Health personnel; Working environment (Source: MeSH NLM).

1 Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Servicio de Nefrología. Lima Perú.
a Enfermera especialista en Nefrología.
b Médico internista, Magister en Gerencia de Servicios Públicos de Salud.
* Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.09

INTRODUCCIÓN

La satisfacción laboral se define como la sensación de bienestar del trabajador al desempeñar su labor. Ha sido abordada y definida por diversas corrientes científicas y metodológicas, pero hasta la fecha no existe consenso respecto a la definición de satisfacción laboral, a pesar de estar relacionada a múltiples variables intrínsecas como eficiencia, desempeño laboral y comportamiento organizacional. Así, Wright y Bonett plantean que "La satisfacción laboral es probablemente la más común y más antigua forma de operacionalización de la felicidad en el lugar de trabajo" [1]. Shaun la define como "el conjunto de sentimientos favorables que expresan los miembros de una organización con respecto a la visión, misión, objetivos y procesos de la institución, así como el orgullo que sienten los empleados por pertenecer a la organización" [2]. Es frecuente observar diversas tipos de interacción entre trabajadores y empleadores y/o directivos. Cada una de estas personas tiene diferentes formas y estándares de comportamiento relacionados a sus roles y circunstancias específicas. La suma de todos estos comportamientos, sus causas y motivos, sus interrelaciones y su compromiso es denominado comportamiento organizacional [3]. De acuerdo con Schermerhorn (2005), "la satisfacción laboral determina la decisión de pertenecer a una organización y permanecer como miembro de la misma, y la decisión de desempeño", es decir, trabajar con el mayor esfuerzo y así lograr una mejor productividad y altos niveles de desempeño en su centro de labores [4].

Algunos autores expresan definiciones mucho más homogéneas respecto a la satisfacción y la definen como la expresión intrínseca - extrínseca de una variable multidimensional. Munchinsky describe claramente estos dos componentes fundamentales: los factores extrínsecos están relacionados al entorno del trabajo y los factores intrínsecos reflejan la experiencia de las personas con su acción laboral. La satisfacción extrínseca abarca factores como el salario adecuado y justo, las políticas políticas de la compañía, los recursos, la supervisión, la interacción con los compañeros de trabajo, las oportunidades de promoción, la relación con los usuarios o clientes y la seguridad en el trabajo. La satisfacción intrínseca está asociada al reconocimiento del trabajador de su labor, responsabilidad, promoción y aspectos relativos al trabajo mismo; es decir, la satisfacción intrínseca es el resultado de las recompensas de índole interna al propio trabajador [5].

Falatah et al. sugieren que los diseños de trabajo reconfigurados para construir y cultivar vínculos entre las diferentes disciplinas en salud serán necesarios para mejorar la satisfacción laboral y los niveles de compromiso de los trabajadores. Esto se puede lograr mediante reuniones de equipos multidisciplinarios frecuentes y oportunas que fomenten un intercambio de conocimientos precisos y específicos (mejora del conocimiento mutuo), una mejor alineación de objetivos, menos pérdidas de procesos y una resolución de problemas más efectiva entre equipos interdisciplinarios. Estas actividades servirán para influir positivamente los resultados relacionados [6]. El objetivo de este estudio fue determinar el nivel de satisfacción laboral del personal que trabaja en el Servicio de Nefrología del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente del distrito de Villa María (Lima, Perú) en 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio de tipo cuantitativo, analítico y de corte transversal. La población estudiada fueron los trabajadores del Servicio de Nefrología registrados en la planilla oficial del hospital (según datos proporcionados por la Oficina de Personal del Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente). Se incluyeron 40 participantes de un universo de 76 trabajadores asistenciales entre médicos, licenciados en enfermería, técnicos en enfermería y empleados administrativos. Se excluyeron de la población total a los trabajadores con menos de tres meses de permanencia en la institución, los trabajadores ausentes en el momento de la aplicación del instrumento (comisión, vacaciones, destacados, etcétera) y trabajadores con problemas psicológicos graves o psiquiátricos. La información se ingresó a la base de datos SPSS versión 24.

Variables y mediciones

Cuarenta trabajadores fueron incluidos en la investigación, a todos ellos se les aplicó un cuestionario sobre Satisfacción Laboral creado el 2014 por Montoya [7] y modificado por Neyra y Salinas [8] en el 2017. Para efectos de esta investigación el cuestionario se sometió a juicio de expertos para determinar la validez del contenido, de constructo y de criterio, y luego se realizó una prueba piloto para probar el grado de comprensión por los participantes. El instrumento fue estructurado en 2 partes: la primera destinada a la recolección de datos generales y socioeconómicos, la segunda para recoger los datos específicos de satisfacción laboral en sus dos dimensiones: extrínseca (que comprende el sueldo, supervisión, comunicación, beneficios laborales, compañeros de trabajo, condiciones ambientales y físicas) e intrínsecas (que abarca el trabajo en sí, recompensas, reconocimiento y promoción). Para identificar las características de la satisfacción laboral en el personal de salud se empleó un cuestionario con 40 ítems (que utiliza la escala de Likert) donde el puntaje más bajo fue 1 (Totalmente en desacuerdo) y el puntaje más alto fue 5 (Totalmente de acuerdo).

Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron codificados, ingresados en una base de datos y procesados con el paquete estadístico SPSS 24. Se aplicaron estadísticos de tendencia central y de dispersión, chi cuadrado para análisis de las variables cualitativas y coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correspondencia entre grupos ocupacionales y satisfacción laboral.

Consideraciones éticas

En todo momento de la investigación se mantuvo la confidencialidad pertinente de la información obtenida de la base de datos proporcionada por la Oficina de Recursos Humanos de la institución.

RESULTADOS

La edad promedio de la población fue 38,8 años (DE: ± 6,8) con predominio del grupo etario entre 30 y 39 años (60 %). El sexo predominante fue el femenino (67,50 %). El 52,50 % de la población encuestada fueron personal no profesional (técnico auxiliar y administrativo). La mayoría de los participantes laboraban en el servicio entre 4 a 6 años (62,50 %), los trabajadores con tiempo de servicio de 6 años estuvieron trabajando desde la inauguración del hospital. De los encuestados, 39 estaban en el grupo de personal permanente. El 72 % de los trabajadores percibía salarios entre 1000 a 3000 soles y solo el 15 % tenía como salario mensual más de 5000 soles (Tabla 1).

Tabla 1. Variables generales y socioeconómicas de la población de estudio (n: 40). Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente (Lima, Perú)

Variable	Descripción	Cantidad	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	13	32,50
	Femenino	27	67,50
Edad (años)	20 -29	1	2,50
	30 -39	24	60,00
	40 -49	12	30,00
	50 a más	3	7,50
Estado civil	Soltero (a)	20	50,00
	Casado (a)	13	32,50
	Conviviente	7	17,50
Ocupación	Médico	6	15,00
	Enfermera	13	32,50
	Técnico en enfermería	16	40,00
	Otros	5	12,50
Tiempo de servicio (años)	Menos de uno	5	12,50
	1 a 3	10	25,00
	4 a 6	25	62,50
Estatus laboral	Temporal	1	2,50
	Permanente	39	97,50
Sueldo promedio (soles)	1000 a 3000	29	72,50
	3000 a 5000	5	12,50
	5000 a más	6	15,00

La sumatoria de todas las respuestas reportó una media de 81,15 con una desviación estándar de ± 21,64 y mediante la técnica estadística de estaninos (que cataloga los puntajes de las variables en valor bajo, valor medio y valor alto) se clasificó como nivel bajo de satisfacción laboral al personal de salud que presentó un puntaje entre 40 a 106, nivel medio de satisfacción a los que presentaron un puntaje de 107 a 151 y nivel alto de satisfacción laboral a los que alcanzaron un puntaje entre 152 a 200.

En cuanto a la satisfacción por el tiempo de servicio, se encontró que la mayoría de los trabajadores que estuvieron laborando durante los primeros 3 años tuvieron un mayor nivel de satisfacción laboral óptima que los trabajadores con tiempo de servicio entre 4 a 6 años. Aparentemente, a menor tiempo de servicio es mayor la satisfacción laboral. Al parecer, la satisfacción se va "diluyendo" a medida que pasan los años. El 86,70 % de los trabajadores que laboraban menos de 3 años tuvieron satisfacción aceptable, comparados con el 68 % en los trabajadores que laboraban de 4 a 6 años (se considera como satisfacción aceptable un puntaje entre 107 y 200 puntos) (Tabla 2).

Tabla 2. Satisfacción laboral en el Servicio de Nefrología, según tiempo de servicio. Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente

			Satisfacción laboral			
			Bajo	Medio	Alto	Total
Tiempo de servicio	Hasta 3 años	Frecuencia	2	9	4	15
		%	13,30	60,00	26,70	100,00
	De 4 a 6 años	Frecuencia	8	10	7	25
		%	32,00	40,00	28,00	100,00
Total		Frecuencia	10	19	11	40
		%	25,00	47,50	27,50	100,00

En el análisis dimensional, la mayoría de los trabajadores tuvieron satisfacción aceptable (grado de satisfacción entre media a alta), 76 % en la dimensión extrínseca y 73 % en la intrínseca. Entre el 25 a 28 % del personal de salud tuvieron un nivel bajo de satisfacción cuando se realizaron el análisis dimensional por separado. Alrededor de un cuarto del total del personal de salud (10 y 11 trabajadores) tuvieron bajo nivel de satisfacción laboral en las dimensiones extrínseca e intrínseca, respectivamente (Figura 1). En el análisis global se encontró que el nivel de satisfacción medio se acerca al 50 %, pero es relevante que alrededor del 25 % de los trabajadores de salud, tienen un bajo nivel de satisfacción laboral y solo aproximadamente un tercio tuvieron un nivel alto de satisfacción. Los resultados por dimensiones separadas fueron muy similares, no se encontró diferencias significativas en el análisis dimensional por separado (p = 0,99).

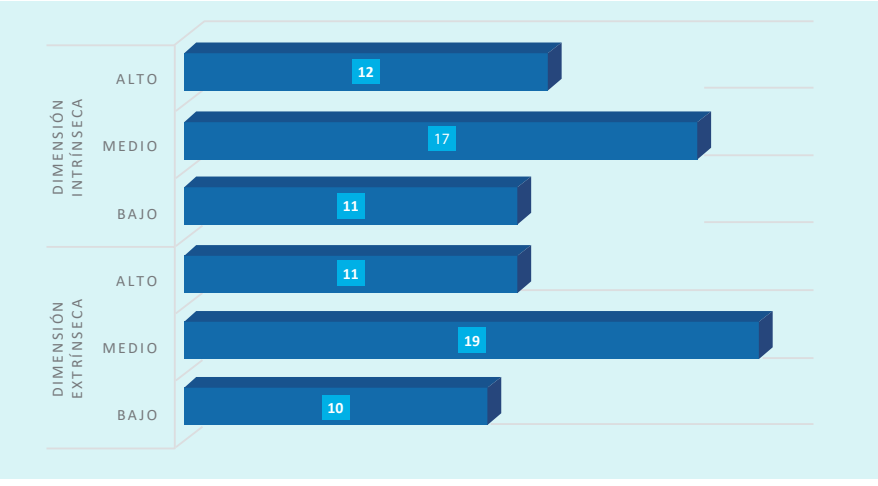


Figura 1. Satisfacción laboral en personal de salud, según dimensiones intrínseca y extrínseca. Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente (n =40)

Se encontraron diferencias significativas en satisfacción laboral entre los grupos ocupacionales estudiados. Los médicos tuvieron el nivel más alto de satisfacción laboral con el 83,3 % (5/6), comparado con el 38,5 % encontrado en las enfermeras (5/13), los técnicos en enfermería mostraron un 0,00 % (0/16), y el grupo de otros, 20 % (1/5) (en el grupo de otros se incluyeron a diferentes profesionales como asistenta social, nutricionista, psicóloga y trabajadores administrativos). Las diferencias encontradas en el análisis por grupos ocupacionales fueron estadísticamente significativas (X2 = 17,326 y p = 0,008). Estas diferencias, probablemente, están relacionadas a salarios heterogéneos y a la presencia de algunos beneficios económicos diferenciados dentro del equipo de salud; no existe duda que el grupo ocupacional privilegiado son los médicos, quienes tienen salarios relativamente superiores comparados con los otros trabajadores de salud. En el grupo de licenciadas en enfermería predominó la satisfacción laboral media (puntaje: 107-151), mientras que el nivel alto de satisfacción se presentó en el 38,5 % (5/13). Observamos diferencias significativas entre las enfermeras y los técnicos auxiliares respecto a satisfacción laboral baja o nivel de insatisfacción (15,4 % vs. 37,5 %), los técnicos en enfermería tuvieron proporcionalmente 2 veces más de insatisfacción laboral que las enfermeras. No se encontró ningún médico con satisfacción laboral baja, por el contrario, el 83,3 % de ellos presentaron altos niveles de satisfacción (Figura 2).

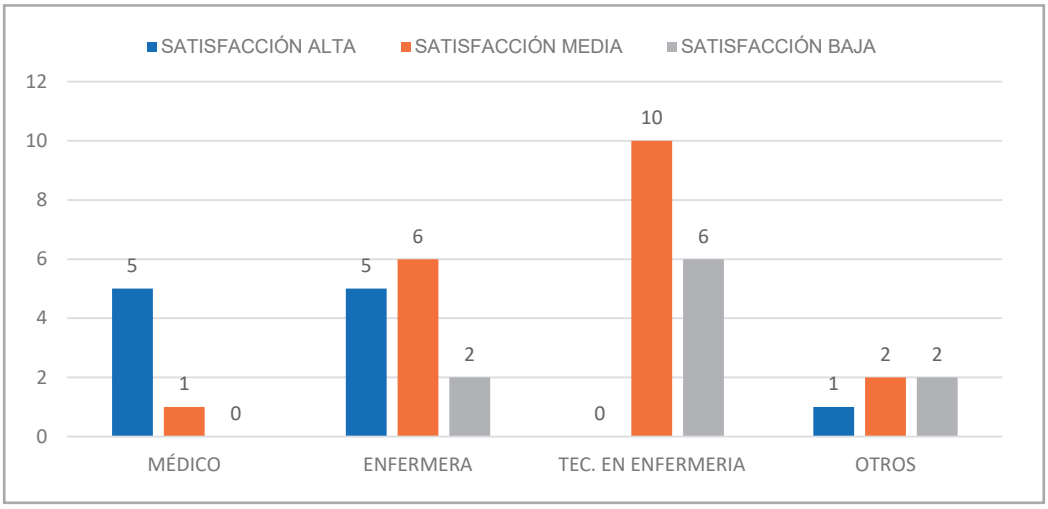


Figura 2. Nivel de satisfacción laboral según, grupo ocupacional (n = 40)

DISCUSIÓN

La población que trabaja en el hospital es relativamente joven (38,8 años, DE: ± 6,8), con predominancia del sexo femenino: la relación mujer/ hombre fue 2,07 y difiere de la población de otros estudios en los que la media de edad es relativamente mayor. Estos hallazgos estarían relacionados a políticas gerenciales de recursos humanos de la empresa prestadora de salud ya que estas estas entidades público-privadas prefieren convocar a trabajadores relativamente jóvenes. Por otro lado, al ser un hospital de apenas 6 años de fundación, los profesionales de salud probablemente, se localizan en grupos etarios relativamente jóvenes que son potencialmente maleables y contribuyen al alcance de las metas de la institución.

Debido a que uno de cuatro trabajadores muestra un bajo nivel de satisfacción (insatisfecho), es importante que la administración hospitalaria invierta en mejorar la satisfacción de sus trabajadores debido a la multidimensionalidad de esta variable para una evaluación optima [7,8]. Pérez Ciordia establece que la satisfacción laboral está vinculada a un grupo de variables como formación continua, equidad en los premios, políticas adecuadas de promoción, relaciones interpersonales y otras. Es decir, para tener trabajadores eficientes es importante contar con un personal capacitado, debidamente entrenado y con beneficios en proporcionalidad a sus logros [9].

En nuestra investigación, realizada en el Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente de la Fuente, Villa María (Lima), el 48 % de la población total tuvo un nivel medio de satisfacción laboral. Este resultado es discretamente mayor al estudio de Carballo et al. (México) que encontró que el 42 % de los trabajadores de salud estuvo parcialmente satisfecho (en relación a las condiciones de trabajo, infraestructura y equipamiento) y resalta la insuficiencia de los insumos para la ejecución y optimización de los procesos [10]. Los mismos autores reportan una relación directa entre clima laboral institucional y grado de satisfacción y describen que el 76 % de los trabajadores manifestaron que existía un

clima organizacional favorable al responder positivamente a las preguntas "El ambiente creado por mis compañeros es el ideal para desempeñar mis funciones", "Existe afinidad con mi grupo de trabajo", etc. Indudablemente, las demás variables intervinientes afectan la satisfacción, a pesar de tener un clima organizacional favorable. En su investigación, Salinas et al. enfatiza la estrecha relación entre satisfacción laboral y el desempeño que se vinculan en una relación causa - efecto positiva entre el clima organizacional y las actitudes favorables y desfavorables del trabajador [11].

En nuestra serie el ítem que tuvo mayor valor, dentro del rubro "Trabajo", fue la afirmación "Disfruto de cada labor que realizo en mi trabajo". Es probable que este hallazgo esté relacionado al alto nivel de vocación e identificación de los trabajadores, más que a una satisfacción laboral inherente. Saturno et al. define la satisfacción laboral en las instituciones de salud como un elemento que forma parte de la calidad de atención brindada y aunque se cuestione su relación directa sobre la calidad de atención al cliente externo, no se puede discutir que, al medir la satisfacción laboral, se está comprobando la calidad de la organización y de los servicios internos [12].

La investigación de Carrillo et al. en las Unidades Móviles de Emergencias del Hospital de Murcia (España) analizó la satisfacción laboral de los profesionales de enfermería del centro quirúrgico y utilizó como instrumento la escala de NPT 394 Satisfacción laboral: escala general de satisfacción. La participación fue del 89,65 % y los resultados muestran una satisfacción general media de 58,76 % (DE ± 16,64), respecto a la investigación extrínseca la media fue de 31,42 (DE ± 9,04), y en relación a la intrínseca se obtuvo la media de 27,34 (DE ± 8,22). El factor con el que los profesionales están más satisfechos fue "La estabilidad en el empleo" y con el que estaban menos satisfechos fue "El modo en que se está gestionando" [13].

Los resultados obtenidos tienen una distribución similar a la de nuestra investigación, en que la satisfacción global media no supera el 50 % y la satisfacción en las dimensiones extrínseca e intrínseca alcanzan el 48 y 43 %, respectivamente y donde los ítems más representativos y relacionados a satisfacción laboral fueron "Siento que me pagan una suma justa por el trabajo que hago", "Mi sueldo es suficiente para suplir mis necesidades económicas", "Recibo un bono extra por trabajar en un área critica" y "Recibo alimentación por laborar en un área de alto riesgo". Varios autores recomiendan la implementación de medidas destinadas a intervenir los factores que generan la insatisfacción de los profesionales de la salud. A pesar de la aplicación de un instrumento diferente, los resultados de Carrillo et al. se correlacionan perfectamente con los nuestros.

La satisfacción laboral en los servicios de salud está directamente relacionada con la calidad asistencial, de ahí la importancia de su medición en los trabajadores de las instituciones sanitarias. En nuestra investigación encontramos que los más insatisfechos son los licenciados en enfermería y técnicos auxiliares. En la investigación realizada por Carrillo et al. resaltaron importantes diferencias entre categorías ocupacionales respecto a la satisfacción laboral. Encontraron que los grupos de gestión y el de los médicos residentes fueron los más satisfechos, mientras que los facultativos especialistas del área, profesionales y auxiliares de enfermería reportaron menore niveles de satisfacción [14]. En nuestro estudio, el resultado del análisis global muestra que uno de cada cuatro trabajadores tiene nivel bajo de satisfacción, pero esta proporción puede incrementarse en el grupo de los técnicos de enfermería y en los trabajadores administrativos en los que el nivel de insatisfacción alcanza el 30 a 40 %, respectivamente. La investigación de Fernández et al. (Madrid) muestra que los trabajadores tenían una satisfacción laboral en el rango medio. La tensión laboral y promoción profesional fueron los ítems peor valorados, por lo que los autores recomiendan que los directivos de la institución activen las medidas correctoras necesarias [14].

Los diferentes estudios nacionales e internacionales refieren que solo una minoría de los trabajadores presentan nivel alto de satisfacción laboral. En nuestra serie encontramos que solo alrededor de un tercio (28 %) de los trabajadores del Servicio de Nefrología presentan nivel alto de satisfacción. En la investigación de Morales et al. en el Servicio de Enfermería del Centro Quirúrgico del Hospital Nacional Alberto Sabogal, encontraron que la mayor parte de los trabajadores (77,65 %), mostraron un nivel medio de satisfacción y solo un pequeño porcentaje se encontraron totalmente satisfechos; estos resultados resultan preocupantes debido a las consecuencias negativas en la calidad de atención y en el clima organizacional. Estos resultados estarían relacionados al factor vocacional de los trabajadores en el caso del nivel alto de satisfacción. Mientras que los trabajadores con satisfacción laboral media formarían parte del gran grupo de empleados que trabajarían sin estímulo vocacional. Es decir, solamente trabajarían cumpliendo sus tareas asistenciales rutinarias [15].

En los resultados relacionados al grado de satisfacción con el tiempo de servicio, se observó que los trabajadores que tenían mayor tiempo de servicio (4 a 6 años) tenían menor grado de satisfacción laboral. Es probable que este hallazgo se relacione con el redireccionamiento de las políticas de contratación del personal. Este proceso fue realizado por la nueva gestión del hospital luego del primer año de creación de la institución y estableció una drástica disminución de los salarios de los trabajadores posteriormente contratados, en relación a los trabajadores que habían ingresado al inicio de las actividades del hospital.

La satisfacción laboral plena se asocia a una adecuada atención de calidad y, por consiguiente, a una adecuada satisfacción del cliente o usuario. En un análisis teórico realizado en Ecuador, Parra y Arce hallaron una congruencia implícita entre satisfacción laboral y satisfacción del cliente. Concluyeron que las organizaciones deben estar dispuestas a invertir en los recursos humanos (capacitar al personal, incentivos, promociones, bonificaciones, etc.) y así lograr que se brinden una atención de calidad a los usuarios externos en todos los servicios que ofrecen, esto se reflejará en la rentabilidad de la empresa y en la satisfacción del grupo de interés de la organización [16]. El manejo del recurso humano es preponderante en las empresas prestadoras de servicios de salud, por lo que dotar de gran satisfacción al personal debe considerarse como una estrategia de primera línea. Por más políticas, manuales, procedimientos, instructivos de trabajos y protocolos de atención que haya implementados la empresa, si el personal no está altamente motivado y con actitud positiva al momento de realizar las actividades asignadas, trasladará esa sensación de inconformidad al servicio prestado y ocasionará la insatisfacción del cliente externo. Parafraseamos a Christopher Lovelock (2011): "Un trabajador satisfecho transmite una actitud positiva y de compromiso organizacional, que se traduce en usuarios del servicio felices y satisfechos, y que aportan a la rentabilidad de la organización" [17].

Salinas et al. realizaron una investigacion con la finalidad de identificar los factores que determinan la satisfacción laboral del personal. El puntaje máximo alcanzado fue de cinco puntos y el mínimo fue cero, y se aceptó un puntaje de 2,5 como suficiente. El personal médico tuvo el mayor grado de satisfacción (83,3 %), mientras que ninguno del personal técnico auxiliar tuvo satisfacción plena o nivel alto de satisfacción [18]. Estos resultados son similares a nuestra investigación: los profesionales médicos fueron los que presentaron la satisfacción laboral más alta en relación con resto de trabajadores (83,3 %), probablemente, por el papel de liderazgo que el médico ejerce en el equipo de salud y las mejoras salariales que ha recibido este grupo en los últimos 5 años.

En nuestra investigación, es preocupante la magnitud de insatisfacción de los técnicos en enfermería (60 % del total de insatisfacción laboral) de nuestro estudio; ninguno de ellos alcanzó una satisfacción laboral alta. Las dimensiones que tienen mayor incidencia en la insatisfacción de los técnicos de enfermería son la promoción profesional, los salarios inadecuados y la tensión relacionada al trabajo, estos datos son similares a lo descrito por Rodríguez et al. en Asturias [19], quienes investigaron en un hospital español de segundo nivel. Mientras que, en México, el estudio de Pérez et al. [20] encontró que la insatisfacción en este grupo es más frecuente en los hombres que laboran en los turnos vespertino y nocturno. Estos hallazgos, que comprometen específicamente a estos trabajadores, deberían ser el "target" para que los gerentes, administradores y/o directores puedan iniciar medidas correctivas inmediatas para mejorar el grado de satisfacción laboral y no afectar la productividad y la calidad de la atención.

Concluimos que el 28 % de los trabajadores tuvieron nivel alto de satisfacción laboral y menos del 50 % alcanzó el nivel medio. Los médicos y los trabajadores con un tiempo de servicio de hasta tres años tuvieron mayores niveles de satisfacción laboral. Recomendamos implementar estrategias sostenibles para mejorar la satisfacción laboral en el personal de salud, debido a que menos de un tercio de trabajadores del servicio alcanzaron niveles altos (óptimos) de satisfacción laboral, especialmente, el grupo de técnicos en enfermería, quienes presentaron niveles elevados de insatisfacción.

Contribuciones de los autores: Yojani Holguín Morales: diseño de la investigación, recolección de datos y análisis estadístico. Carlos W Contreras Camarena: Discusión de resultados, análisis crítico y redacción.

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

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

REFRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wright T, Bonett D. Job satisfaction and psychological well-being as nonadditive predictors of workplace turnover. J Nurs Manag. 2007; 33: 141-60.
2. Shaun S. Satisfacción Laboral. México: Trillas. 1998. pp. 19.
3. Alles A. Comportamiento organizacional: cómo lograr un cambio cultural a través de la Gestión por competencias. Buenos Aires. Granica. 2007. pp. 15-82.
4. Schermerhorn J, Hunt J, Osborn R. Comportamiento Organizacional. México: Limusa Wiley. 2005.
5. Munchinsky P. Psychology applied to work: an introduction to industrial and organizational psychology. Córdoba: Dorsey Press. 2011. pp. 1047-68.
6. Falatah R, Conway E. Linking relational coordination to nurses job satisfaction, affective commitment, and turnover intention in Saudi Arabia. J Nurs Manag. 2018; 27(4): 715-21.
7. Montoya M. Evaluación de la satisfacción laboral y valor percibido por el empleado en la Cámara de Comercio de Santa Rosa de Cabal [Tesis]. Madrid: Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ingeniería Industrial; 2014.
8. Neyra Centeno GR, Salinas Valverde FN. Satisfacción laboral de la enfermera o profesional en el Servicio de Emergencia de un hospital nacional [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Enfermería; 2017.
9. Pérez Ciordia F. Satisfacción laboral y factores de mejora en profesionales de atención primaria. An Sist Sanit Navar. 2013; 36(2): 253-62.
10. Carballo Chiñas A, Priego Álvarez HR, Ávalos García MI. Clima organizacional y satisfacción laboral en el personal operativo federal

del programa Caravanas de la Salud en Tabasco, México. Revista UNAM. 2015; 21(59): 43-52.
11. Salinas-Oviedo C, Laguna-Calderón J, Mendoza-Martínez MR. La satisfacción laboral y su papel en la evaluación de la calidad de atención médica-Instituto Nacional de Salud Pública, Mexico. Rev Salud Pública Méx. 1994; 36(1): 22-9.
12. Saturno P, Quintana J, Varo J. Gascón P, Parra P. ¿Qué es la calidad? Tratado de calidad asistencial en atención primaria. Madrid: Dupont Pharma. 1997. pp. 19-45.
13. Carrillo Garcia C, Martinez Roche M, Garcia Maiquez C, Vivo Molina M, Melendreras Montesinos E. Satisfacción laboral del personal de enfermería del quirófano del Hospital Universitario José María Morales Meseguer. Murcia España. RFS Revista Facultad De Salud. 2016; 8(2): 9-15.
14. Fernández San Martín MI, Moinelo Camporro A, Villanueva Guerra A, Andrade Rosa C, Rivera Teijido M, Gómez Ocaña JM, et al. Satisfacción laboral de los profesionales de atención primaria del área 10 del InSalud de Madrid. Rev Esp Salud Pública. 2000; 74(2): 00.
15. Morales Carcelén EM. Nivel de satisfacción laboral del profesional de enfermería en el servicio de centro quirúrgico Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, 2016. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana; 2016.
16. Parra Suarez RJ, Arce Vera MF. La satisfacción laboral y su efecto en la satisfacción del cliente, un análisis teórico. INNOVA Research Journal. 2018; 3(8): 157-62.
17. Lovelock C. Administración de servicio. México: Pearson Educación. 2011.
18. Salinas-Oviedo C, Laguna-Calderón J, Mendoza-Martínez MR. La satisfacción laboral y su papel en la evaluación de la calidad de la atención médica. Salud Pública Méx. 1994; 36(1): 22-9.
19. Rodríguez A, Gómez F, De Dios DV. Estudio de la satisfacción laboral en los equipos de atención primaria en un área sanitaria de Asturias. Enferm Global. 2017; 47: 369-83.
20. Pérez-Fonseca M, González de la Cruz P, Castañón-Eugenio I, Morales-Herrera K. Satisfacción laboral del personal de enfermería en una institución de segundo nivel. Rev Técnicas Enferm. 2017; 1(1): 23-9.

Correspondencia
Carlos W. Contreras Camarena
Dirección: Av. Oscar Benavides 3046. Torre A-403. Lima 01
Teléfono: 912543776
Correo electrónico: ccontrerashndm@hotmail.com

Recibido: 08 de enero de 2020.
Evaluado: 15 de junio de 2020.
Aprobado: 22 de junio de 2020.

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

ORCID iDs
Yojani Holguín Morales https://orcid.org/0000-0003-4648-1754
Carlos W. Contreras Camarena https://orcid.org/0000-0002-7394-995x

Influencia de la dieta vegetariana y carnívora en relación a la hemoglobina y hematocrito

Oscar Yalle-Herencia*[1,a], Gonzalo Larico-Ayma[1,a], Gabrielly Boeira-De Sousa[1,a], Pool Marcos-Carbajal[2,3,b]

RESUMEN

El presente identifica el grado de influencia de la dieta vegetariana y carnívora en relación con la hemoglobina y hematocrito de los estudiantes de medicina humana de la Universidad Peruana Unión, Lima, 2018. El problema planteado es descubrir si las personas con dieta vegetariana y carnívora presentan deficiencia de hematocrito y hemoglobina. En relación a las personas que llevan una dieta vegetariana, 23 participantes practican diferentes tipos de vegetarianismo. Se consideraron los siguientes rangos, hemoglobina (12 - 16 g/dl) y hematocrito (36-48 %). Se concluye que, en relación a dieta y hemoglobina/hematocrito, la mayoría de los encuestados están en los rangos normales de dichas variables y que las personas que mantienen una dieta vegetariana no presentan un alto grado de deficiencia en los niveles de hematocrito y hemoglobina, y presentan un mejor nivel nutricional que los de dieta carnívora.

Palabras claves: Dieta vegetariana; Hematocrito; Anemia; Hemoglobina; Perú (Fuente: DeCS BIREME)

Influence of the vegetarian and carnivore diets on hemoglobin and hematocrit levels

ABSTRACT

The present study establishes the degree of influence of the vegetarian and carnivore diets on the hemoglobin and hematocrit levels of students of human medicine of the Universidad Peruana Unión, Lima, 2018. The goal was to find out if people who follow a vegetarian or carnivore diet are deficient in hematocrit and hemoglobin. Out of the vegetarians, 23 followed different types of vegetarianism. The following ranges were considered: hemoglobin (12 - 16 g/dL) and hematocrit (36 - 48 %). It is concluded that, regarding the diet and hemoglobin/hematocrit levels, most respondents show normal ranges, and people who follow a vegetarian diet do not present highly-deficient hematocrit and hemoglobin levels, and have a better nutritional level than those who follow a carnivore diet.

Keywords: Vegetarian diet; Hematocrit; Anemia; Hemoglobin; Peru (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Peruana Unión, EP Medicina Humana. Lima, Perú.
2 Universidad Peruana Unión, EP Medicina Humana, Laboratorio de Investigación en Biología Molecular. Lima, Perú.
3 Universidad de San Martin de Porres, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación, Centro de Investigación en Medicina de Altura. Lima, Perú.
a Estudiante de Medicina 2do año.
b Magíster en Biología Molecular.
*Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.10

INTRODUCCIÓN

La problemática mundial de nutrición vegetariana versus carnívora sigue siendo un tema controversial, y la principal interrogante es, ¿existe alguna desventaja al llevar una dieta vegetariana o carnívora?, y la duda más concurrente es la de "¿si soy vegetariano, tendré algún déficit con respecto a mi hemoglobina y hematocrito?" [1].

La dieta vegetariana se remonta a tiempos antiguos y fue descrita por los sabios griegos y egipcios como la dieta natural del ser humano. Con el paso del tiempo, la nutrición vegetariana ha demostrado que es mas saludable cuando está bien planificada y cubre satisfactoriamente los requerimientos energéticos y nutricionales de la persona. Los vegetarianos tienden a presentar menores valores de mortalidad y morbilidad con respecto a enfermedades crónicas degenerativas en comparación con aquellos que aún siguen una dieta a base de carnes [2,3].

En las últimas décadas la idea de empezar una dieta vegetariana se ha expandido en nuestra sociedad. Se tiene la idea que ser o convertirse en vegetariano es sinónimo de déficit nutricional, pero si la dieta esta balanceada no habrá ningún inconveniente en el desarrollo normal de la persona.

Estudios recientes han demostrado que llevar una dieta vegetariana reduce el riesgo de enfermedades crónicas y cardiovasculares, principalmente [4]. Sin embargo, las dietas vegetarianas muy estrictas pueden aumentar el riesgo de deficiencias nutricionales.

La dieta vegetariana consta de distintos subgrupos, los mas conocidos son vagetariana, lactovegetariana, lactoovovegetariana y vegana [5].

Dieta vegana: En esta dieta se elimina totalmente el consumo de carnes (pollo, carne, pescado, mariscos) y productos animales (leche, queso, huevos) y también la miel. Solo se permiten, granos, semillas, legumbres, hortalizas, frutas frescas y secas [6] .

Dieta lactovegetariano: Incluyen en la dieta vegetariana solo productos lácteos (leche y sus derivados) [4].

Dieta ovovegetariano: Además de la dieta vegetariana normal vegetariana solo se permite el consumo de huevos [7,8].

Dieta lacto-ovo-vegetariano: Semillas, legumbres, frutas verduras, etc. En esta dieta no hay consumo de carnes, pero sí de productos lácteos y huevos [9].

Sin embargo, una de las anemias más comunes, la anemia ferropénica o megaloblástica, relacionada a un déficit nutricional de hierro y vitaminas B12 (cobalamina) y B9 (ácido fólico), presentes, principalmente, en alimentos de origen animal, representa una desventaja evidente en los vegetarianos [10-12] .

Según la evidencia científica, el principal problema en los vegetarianos es la falta de control sobre los alimentos que ingieren. En otras palabras, si agrupamos a todas las personas que no consumen carnes como vegetarianos no podríamos tener un resultado preciso. Esto sucede porque existen diferentes tipos de vegetarianismo, y en cada uno se consumen alimentos distintos que influyen en los resultados de los estudios. Por lo tanto, es imperante obtener más detalles con respecto a la dieta elegida por los encuestados, de acuerdo a los diferentes tipos de vegetarianismo [13].

El objetivo de este trabajo es identificar el grado de influencia de la dieta vegetariana y carnívora en relación con la hemoglobina y hematocrito en los estudiantes de medicina de la Universidad Peruana Unión (Lima) en 2018. Para poder identificar la relación existente, se encuestaron a 132 estudiantes de diferentes años de la carrera de medicina, de ellos 103 son carnívoros y 29 veg etarianos. Los factores considerados fueron la dieta, genero, edad y procedencia.

Esta información analiza las diferencias con respecto a los niveles de hemoglobina (14 ± 2 g/dl en mujeres y 16 ± 2 g/dl en hombres) y hematocrito (42 ± 2 % mujeres y 47 ± 6 % hombres) en relación al tipo de dieta de los estudiantes de medicina de la Universidad Peruana Unión. De esta manera, se puede tener una idea de cómo influye esta variable en la calidad de vida y prevención de enfermedades [14].

A nivel mundial, las anemias constituyen un problema de salud. En el Perú no se ha establecido la relación que tienen con el estilo de vida de las personas.

EL ESTUDIO

El estudio es de tipo descriptivo de corte transversal. Se describe la influencia del tipo de dieta en la hemoglobina y el hematocrito de los participantes. Además, se muestra cuál de los grupos de alumnos se encuentra más afectado, según año académico. En el estudio no se manipuló ninguna variable y el instrumento de investigación se aplicó en un solo tiempo. Los investigadores resaltan la complejidad del tema por influencia del tipo de dieta sobre la hemoglobina y el hematocrito en los estudiantes de medicina, y buscan el interés de la sociedad científica para que se realicen investigaciones posteriores del mismo tema.

La población fue de 320 estudiantes de diferentes años de la carrera de medicina que participaron

voluntariamente. De ellos, 123 fueron encuestados y, de este grupo, 103 estudiantes siguen una dieta basada en el consumo de carne, y 29 estudiantes consumen vegetales. Por el escaso número de participantes vegetarianos encuestados se optó reducir las muestras de sangre a 91. Se justifica este hecho mediante una proporción aritmética de 3:1; y se asume que son 23 vegetarianos y 68 carnívoros.

Estudio de muestras sanguíneas

Cada muestra de sangre fue debidamente extraída y analizada para hallar el valor del hematocrito mediante centrifugación. Este método es considerado el *gold* estándar en muchos laboratorios y consiste en centrifugar a alta velocidad la muestra de sangre para separarla en 3 capas. La primera (superficial) está compuesta por plasma; la siguiente, por células blancas y plaquetas; y, por último, la capa más inferior está conformada por glóbulos rojos, y el espesor es el que determina el nivel de hematocrito [15,16].

Las muestras se tomaron en el Laboratorio de Microbiología. El pinchazo se realizó con una lanceta y la sangre se colocó en un capilar. Las muestras se centrifugaron y se obtuvo el hematocrito y, en consecuencia, la hemoglobina.

Los elementos referentes al tipo de dieta (basada en carne o vegetales) se evaluaron mediante una encuesta conformada por preguntas de opción múltiple, distribuidas en datos generales y hábitos alimentarios. Los datos de la encuesta y las variables se analizaron con programa estadístico IBM SPSS versión 22.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética institucional de la Universidad Peruana Unión.

RESULTADOS

Análisis descriptivo sociodemográficos

Presentamos datos sociodemográficos con el propósito de contrastarlos y para obtener datos descriptivos relevantes, y observar el comportamiento de los mismos y llegar a conclusiones importantes para tomar decisiones en la entidad estudiada.

En relación con el hematocrito, se observa que los participantes que tienen una dieta carnívora presentan un hematocrito disperso en los rangos de 40-45. Por otro lado, en los vegetarianos se presentaron valores más centrados en los rangos considerados normales (10 de los 22 encuestados) y, por último, el único participante que es vegano mostró un nivel de hematocrito por encima de lo establecido, lo que muestra un resultado óptimo para nuestro estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Relación del tipo de dieta y el hematocrito de los estudiantes en estudiantes de medicina (Universidad Peruana Unión)

Dieta y hematocrito en estudiantes de medicina Hematocrito %										
			34-36	37-39	40-42	43-45	46-48	49-51	55-57	Total
Dieta	Consumo de carne	Recuento	2	6	17	17	12	6	4	68
		% del total	2,20	6,60	18,70	18,70	13,20	6,60	4,40	74,70
	Vegetarianos	Recuento	1	1	4	10	6	0	0	22
		% del total	1,10	1,10	4,40	11,00	6,60	0,00	0,00	24,20
	Vegano	Recuento	0	0	0	0	1	0	0	1
		% del total	0,00	0,00	0,00	0,00	1,10	0,00	0,00	1,10
Total		Recuento	3	7	21	27	19	6	4	91
		% del total	3,30	7,70	23,10	29,70	20,90	6,60	4,40	100,00

Al relacionar los valores de hemoglobina con los tipos de dieta se observa que los vegetarianos presentan un mejor porcentaje (valores considerados normales). Por otro lado, las personas que consumen carnes presentan una mayor variedad de resultados y un porcentaje considerable en el rango de 11-13 (Tabla 2).

Tabla 2. Relación del tipo de dieta y la hemoglobina en estudiantes de medicina (Universidad Peruana Unión)

Dieta y hemoglobina en estudiantes de Medicina Hemoglobina g/dl						
			11-13	14-16	17-19	Total
Dieta	Personas que consumen carnes	Recuento	21	38	9	68
		% del total	23,10	41,80	9,90	74,70
	Vegetarianos	Recuento	5	17	0	22
		% del total	5,50	18,70	0,00	24,20
	Vegano	Recuento	0	1	0	1
		% del total	0,00	1,10	0,00	1,10
Total		Recuento	26	56	9	91
		% del total	28,60	61,50	9,90	100,00

El valor promedio del hematocrito es 44 %. La mayoría de los participantes muestran valores en el rango normal de 43-45, lo que muestra un mejor resultado estadístico (Tabla 3).

Tabla 3. Nivel de hematocrito, según año académico

Hematocrito y año académico Hematocrito %									
Año		34-36	37-39	40-42	43-45	46-48	49-51	52-54	55-57
2° (grupo 1)	Recuento	2	2	8	13	2	1	1	3
	% del total	2,20	2,20	8,80	14,30	2,20	1,10	1,10	3,30
2° (grupo 2)	Recuento	0	0	3	4	2	2	0	0
	% del total	0,00	0,00	3,30	4,40	2,20	2,20	0,00	0,00
3°	Recuento	0	1	3	2	4	3	0	0
	% del total	0,00	1,10	3,30	2,20	4,40	3,30	0,00	0,00
4°	Recuento	1	2	3	5	5	0	3	1
	% del total	1,10	2,20	3,30	5,50	5,50	0,00	3,30	1,10
5°	Recuento	0	0	1	0	2	0	0	0
	% del total	0,00	0,00	1,10	0,00	2,20	0,00	0,00	0,00
6°	Recuento	0	2	3	3	4	0	0	0
	% del total	0,00	2,20	3,30	3,30	4,40	0,00	0,00	0,00
Total	Recuento	3	7	21	27	19	6	4	4
	% del total	3,30	7,70	23,10	29,70	20,90	6,60	4,40	4,40

En relación al hematocrito, el 2.° año-grupo 1 presenta el mayor porcentaje en rango de 43-45. Por otro lado, se observa que el 2,2 % del mismo año y grupo no tienen un adecuado valor de hematocrito.

Tabla 4. Nivel de hemoglobina, según año académico

Hemoglobina y año académico Hemoglobina g/dl					
Año		11-13	14-16	17-19	Total
2° (grupo 1)	Recuento	11	17	4	32
	% del total	12,10	18,70	4,40	35,20
2° (grupo 2)	Recuento	3	8	0	11
	% del total	3,30	8,80	0,00	12,10
3°	Recuento	2	10	1	13
	% del total	2,20	11,00	1,10	14,30
4°	Recuento	6	10	4	20
	% del total	6,60	11,00	4,40	22,00
5°	Recuento	0	3	0	3
	% del total	0,00	3,30	0,00	3,30
6°	Recuento	4	8	0	12
	% del total	4,40	8,80	0,00	13,20
Total	Recuento	26	56	9	91
	% del total	28,60	61,50	9,90	100,00

DISCUSIÓN

Los participantes siguen diferentes tipos de dietas. Las más frecuentes son vegetarianismo y el consumo de carne. Se ha observado que los niveles bajos de hematocrito y hemoglobina se encuentran en el grupo que consume carne. Esto refuta, en parte, la idea de que los vegetarianos presentan anemia con más frecuencia (por la deficiencia de vitamina B12). Lo más importante es complementar los alimentos para un mejor control de la salud y para evitar deficiencias nutricionales.

Se observó que la mayoría de estudiantes presentan un hematocrito en niveles normales, debido al hecho que la mayoría mantiene una dieta rica en fuentes tanto animales como vegetales.

Los parámetros del índice de Quetelet o índice de masa corporal (IMC) se encontraron en valores normales (18-24,9). En el estudio también se tomaron en cuenta algunas enfermedades que podían alterar los resultados como cuadros cardiorrespiratorios como enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EPOC), asma o ateroesclerosis, lo que finalmente, no mostró ninguna alteración [17].

Los estudiantes que cursan el segundo año de la carrera de medicina están mejor informados sobre nutrición y, por esa razón, presentaron los niveles más altos de hematocrito y hemoglobina. Sin embargo, los alumnos de otros años (quinto y sexto) no se encontraban en las mejores condiciones; esto se debe al estrés que experimentan por las prácticas en los hospitales, lo que influye también en los niveles de hematocrito y hemoglobina [18].

De los 132 encuestados, en la relación entre año académico y el vegetarianismo predominaron los alumnos del segundo año-grupo 1, debido a que este es el grupo más numerosos y, por consiguiente, presentan un mayor número de resultados válidos.

Los consumidores de carne presentan un número importante de antecedentes familiares de cuadros como diabetes y EPOC, en comparación con los vegetarianos. Los casos de hipertensión y diabetes son los más frecuentes en los estudiantes con dieta carnívora. Un estudio que relacionó el tipo de dieta y las enfermedades cardiovasculares reportó que ingerir carnes rojas procesadas aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA) (20-40 %), en comparación con el consumo de carnes rojas sin procesar [19].

Los alumnos vegetarianos muestran también

antecedentes de enfermedades, estos problemas de salud derivan de la dieta vegetariana o son la razón del cambio a este régimen. Se observó que un pequeño grupo presentó el antecedente de anemia megaloblástica, cuadro en que las concentraciones de homocisteína son elevadas y que está presente en los vegetarianos. Destaca el caso de un estudiante que presenta HTA y, en consecuencia, un factor de riesgo de arteriosclerosis coronaria, cerebral, periférica y aórtica [20,21].

Se concluye que las personas que mantienen una dieta vegetariana no presentan bajos niveles de hematocrito y hemoglobina, lo que contradice la idea que se tiene del tema.

Como limitaciones del estudio podemos mencionar la ausencia del volumen corpuscular medio (VCM) para complementar la investigación, la escasa información de otras fuentes bibliográficas y la falta de cooperación de algunos estudiantes.

Este estudio presenta la primera evidencia de relación entre las dietas vegetariana y carnívora con niveles de hemoglobina y hematocrito en nuestro país, ya que no se ha mostrado en otras fuentes esta relación.

Agradecimiento: A los estudiantes y docentes de la EP de Medicina Humana de la Universidad Peruana Unión por brindarnos los materiales, infraestructura y participación en este estudio.

Contribución de los autores: P. Marcos ha participado en la concepción y diseño del artículo. Los procedimientos y resultados fueron realizados por O. Yalle y G. Larico. Los análisis y discusiones fueron realizados por P. Marcos, O. Yalle, G. Larico y G. Boeira. La redacción del artículo estuvo a P. Marcos, O. Yalle, G. Larico y G. Boeira. La revisión crítica la realizó P. Marcos. La versión final estuvo a cargo de P. Marcos, O. Yalle, G. Larico y G. Boeira.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el Laboratorio de Investigación en Biología molecular de la EP Medicina Humana de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana Unión (UPeU).

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/es/
2. Suazo Pulgar GP. Vegetarianismo, la opción para una mejor calidad de vida, desde la perspectiva de la comunidad Yoguica. Un Estudio Cualitativo [Tesis]. Valdivia: Universidad Austral de Chile. Facultad de Medicina; 2007.
3. Saz Peiro P. Historia del vegetarianismo [Internet]. 2019. Disponible en: http://www.unizar.es/med_naturista/historia%20y%20dieta%20vegetariana.pdf
4. López Portillo L, García Campos M, Montijo Barrios E, Cervantes Bustamante R, Mata Rivera N, Ramírez Mayans J. La dieta vegetariana en los niños. Ventajas, desventajas y recomendaciones dietéticas. Acta Pediatr Mex. 2006; 27(4): 205-12.
5. Martínez Biarge M. Niños vegetarianos, ¿niños sanos?. Actualización en Pediatría. 2017; 2017: 253-68.
6. Astudillo Rosero EP. Relación entre los niveles de hemoglobina y hematocrito y los hábitos alimentarios de diferentes tipos de personas vegetarianas que asisten a Ming Yuen restaurante vegetariano en mayo 2013 [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Enfemería; 2013.
7. Gonzalez Miranda DM. Estudio exploratorio del vegetarianismo en adultos de 20 a 50 años de edad en la ciudad de Guatemala [Tesis]. Guatemala de la Asunción: Universidad Rafael Landívar. Facultad de Ciencias de la Salud; 2014.
8. Serralde Zúñiga AE, Pasquetti Ceccatelli A, Meléndez Mier G. Micronutrimentos en vegetarianos. Rev Endocrinol y Nutr. 2005; 13(1): 33-8.
9. Domínguez Álvarez R. Un análisis de las personas vegetarianas en la Universidad de La Laguna. Federación Español de Sociología. 2016.
10. Varela-Moreiras G, Alonso Aperte E. Ácido fólico y salud. Madrid: Fundación Española de Nutrición; 1999. Disponible en:https://www.fen.org.es/storage/app/media/imgPublicaciones/15220074224.pdf
11. Comité Nacional de Hematologí; Oncología y Medicina Transfucional; Comité Nacionl de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr. 2017; 115(4): s68-82.
12. Ministerio de Salud del Perú. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por deficiencia de Hierro en niñas, niños y adolescentes en establecimientos de Salud del primer nivel de Atención [Internet]. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3932.pdf.
13. Sociedad Argentina de Nutrición. Alimentación vegetariana: posición de la Sociedad Argentina de Nutrición [Internet]. 2014. Disponible en: http://www.sanutricion.org.ar/files/upload/files/Alimentacion_Vegetariana_Posicion_SAN.pdf
14. Unión Vegetariana Española. Introducción a las dietas vegetarianas [Internet]. Union Vegetariana Española. 2017. Disponible en: https://unionvegetariana.org/introduccion-a-las-dietas-vegetarianas/
15. Cegarra Sanmartín V. Comparación de tres métodos de medición de hemoglobina en cirugía cardíaca [Internet]. Universidad Autónoma de Barcelona; 2012. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_203376/TR-CegarraSanmartin.pdf
16. Campuzano Maya G. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. Medicina y Laboratorio. 2007; 13(11-12): 511-50.
17. Pajuelo J, Amemiya I. El uso del índice de Quetelet en el diagnóstico nutricional en niños. An Fac Med. 1996; 57(2): 103-8.
18. Sánchez Jiménez A. Ferropenia: impacto sobre el estado de salud mental [Tesis]. Asturias: Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina; 2015.
19. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Camara A. Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Med Clin Monogr. 2011; 12: 1-39.
20. Castells Bescós E, Boscá Crespo AR, García Arias C, Sánchez

Chaparro MA. Hipertensión Arterial [Internet]. Disponible en: http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/htaul.
21. Coon RW. Elena G. de White y el vegetarianismo. Revista Adventista. 1986; 1-25.

Correspondencia:
Oscar Joel Yalle Herencia
Dirección: Alameda de Ñaña, manzana L, lote 12. Chosica. Lima, Perú.
Teléfono: 931577737
Correo electrónico: oscaryalle@upeu.edu.pe

Recibido: 13 de marzo de 2019
Evaluado: 25 de marzo de 2019
Aprobado: 17 de julio de 2019

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

ORCID iDs
Oscar Yalle https://orcid.org/0000-0001-8443-0208
Gonzalo Larico https://orcid.org/0000-0001-5208-8022
Gabrielly Boeira https://orcid.org/0000-0002-5789-0687
Pool Marcos https://orcid.org/0000-0002-7741-0337

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.10

Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19

Carlos Guillermo Quiroz Carrillo* [1], Arturo Pareja Cruz [1], Edward Valencia Ayala [1], Yanina Pastora Enriquez Valencia [1], Joel De Leon Delgado [1], Priscilia Aguilar Ramirez [1]

RESUMEN

La nueva pandemia de COVID-19 causada por el virus *SARS-CoV-2* desafía actualmente a la humanidad. Este virus originario de murciélagos ha sido transmitido a humanos, probablemente, a través del pangolín en el mercado marino de Wuhan (China) a fines del 2019. Se disemina por gotitas de saliva o a través de materiales contaminados, por lo que es sumamente importante aislar a las personas infectadas que pueden ser sintomáticas o asintomáticas. El cuadro clínico típico se caracteriza por fiebre, tos seca, dificultad respiratoria y malestar general. Este integrante de la familia de los coronavirus tiene mayor capacidad infectiva que sus predecesores, pero una menor mortalidad (2-3 %). Las pruebas de laboratorio para detectar la presencia del virus se basan en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por su sigla en inglés) o en inmunoensayos.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Virus del SRAS; Pandemia (Fuente: DeCS BIREME).

A novel coronavirus, a novel disease: COVID-19

ABSTRACT

The novel COVID-19 pandemic caused by the *SARS-CoV-2* virus is currently challenging humankind. This virus originated in bats has probably been transmitted to humans through pangolins in the Wuhan marine market (China) by the end of 2019. It is spread by droplets of saliva or through contaminated materials, making it extremely important to isolate infected people who may be symptomatic or asymptomatic. The typical clinical features of this disease are fever, dry cough, shortness of breath and general malaise. This member of the coronavirus family shows higher infectivity but lower mortality rates (2–3 %) than its predecessors. Laboratory tests to detect the virus include reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) tests or immunoassays.

Keywords: Coronavirus infections; SARS virus; Pandemics (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia por la enfermedad relacionada al coronavirus 2019 (COVID-19 por su sigla del inglés *coronavirus disease 19)* es la tercera epidemia adquirida por el hombre a partir de coronavirus animales en, aproximadamente, dos décadas. Las tres infecciones masivas han sido ocasionadas por los virus *SARS-CoV (Severe acute respiratory síndrome-related coronavirus)* en el 2003, *MERS-CoV (Middle East respiratory síndrome-related coronavirus)* en el 2012 y por el reciente *SARS-CoV-2* [1]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), este nuevo agente etiológico, al día de hoy, 24 de marzo del 2020, ha infectado a 372 755 personas y ha causado 16 231 fallecimientos, la mayoría de ellos en China (81 747 casos y 3283 muertes), Italia (63 927 casos con 6077 muertes), Estados Unidos (42 164 casos y 471 muertes), España (33 089 casos y 2182 muertes), Alemania (29 212 casos y 126 muertes) e Irán (23 049 casos con 1812 muertes) [2]. Según la OMS, para la misma fecha, el Perú, con 395 casos y dos fallecidos, se coloca por detrás de Brasil (1546 casos con 14 muertes), Ecuador (790 y 15 muertes) y Chile (746 casos con 1 muerte) [2]. Esta incidencia es incompatible con los valores reportados por el Ministerio de Salud del Perú que informa sobre 480 casos positivos con nueve muertes a nivel nacional. En este contexto, afortunadamente, no existe evidencia científica que indique una mayor sensibilidad al *SARS-CoV-2* por parte de mujeres embarazadas y niños [3, 4]. Sin embargo, recientemente, se mencionó la probable infección horizontal de un neonato en China [5] y otro en Londres.

El objetivo del presente artículo es otorgar perspectivas actuales sobre este virus, ya que la aparición de nueva información es constante y es necesario comprenderla y difundirla.

ORIGEN Y DISEMINACIÓN

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*. Son virus encapsulados con un diámetro entre 60-140 nm, tienen un ARN no segmentado, positivo y largo (27,9 kb y 30,1 kb). Se clasifican en 4 géneros que son *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gamacoronavirus*; solo algunas especies pertenecientes a los dos primeros han sido descritos como agentes etiológicos de enfermedades respiratorias en humanos (adultos y niños).

La morfología observada del *SARS-CoV-2* concuerda con la de los demás coronavirus [6]. Está formado por peplómeros con espigas virales que están relacionadas con su tropismo. Adicionalmente, los coronavirus presentan las proteínas de la cápsula, membrana y nucleocápside que constituyen sus estructuras básicas, como se observa en la figura 1. Recientes estudios muestran que el *SARS-CoV-2* tiene lugares optimizados para su ligación a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) humana, así como espigas virales modificadas en el sector S, específicamente, entre las subunidades S1 y S2, que podría ser cribado por la enzima furina y aumentar así el potencial infectivo del virus [7-10].

Este es el séptimo coronavirus capaz de infectar a los humanos. Estos virus afectan al tracto respiratorio superior e inferior de niños y adultos donde ocasionan cuadros clínicos que pueden ser leves (HKU1, NL63, OC43 y 229E) o muy severos (*SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2*) [11-14]. Estos últimos tres tienen como hospederos naturales a los murciélagos (*SARS-CoV y SARS-CoV-2*) y camélidos (*MERS-CoV*) [12-14].

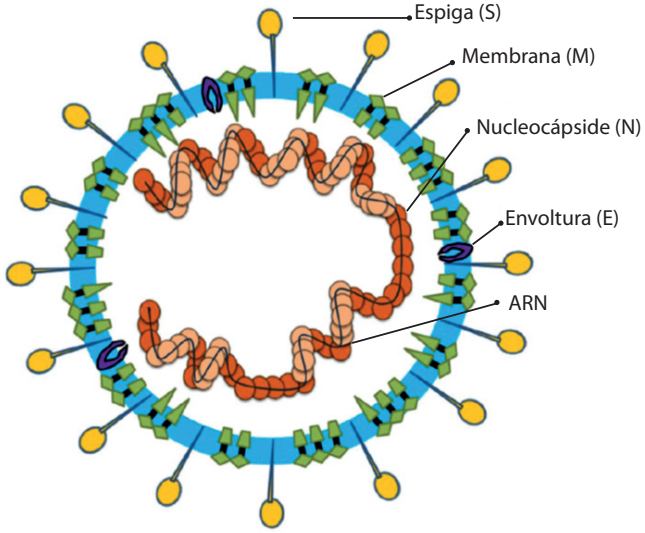


Figura 1. Partícula de coronavirus. El virión tiene un nucleocápside compuesta de ARN genómico y la proteína de la nucleocápside (N) fosforilada que está dentro de las bicapas de fosfolípidos y cubierta por un recortador de glucoproteína como una espiga (S). La proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura del virus. Modificado de Li et al.

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.11

Los primeros cuadros de síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por su sigla en inglés) producidos por *SARS-CoV-2* fueron reportados a mediados de diciembre. A fines de diciembre, China informó a la OMS sobre el brote de casos de neumonía severa en Wuhan, China. El 7 de enero, el *SARS-CoV-2* es aislado por primera vez, e identificado como el responsable del cuadro descrito; además, el mercado pesquero de Wuhan fue reconocido como el lugar de la transmisión zoonótica. El primer óbito a consecuencia de esta nueva pandemia ocurrió el 20 de enero [16]. A partir de esa fecha, debido a la celebración del Año Nuevo chino (25 de enero) y a la evasión de la cuarentena dictada a la ciudad de Wuhan (23 de enero), el virus se diseminó por varias provincias de China y otros países [17]. Estudios realizados en la población infectada determinaron que el virus se propaga de persona a persona, principalmente [18, 19]. En este contexto, en Alemania fue identificado el primer paciente asintomático con capacidad de contagiar aun durante el periodo de incubación [20]. Esta última forma, según últimos reportes, explicaría la prevalencia y el potencial pandémico de la enfermedad, ya que plantea que el 86 % de los casos no se encuentran diagnosticados y el 79 % de los casos diagnosticados provienen de la interacción con personas no diagnosticadas [21]. Zou et al. describieron que personas sintomáticas poseen mayor carga viral, especialmente, en los hisopados nasales después de presentar los síntomas, y que la carga viral presente en personas asintomáticas es la misma. Resultados parecidos fueron descritos por Pan et al. que observaron mayores cargas virales en esputos.

Aunque en las muestras de excremento de pacientes infectados aparecen pequeñas cantidades del *SARS-CoV-2* [23-25], la principal forma de diseminación de este virus, al igual que otros coronavirus, es por el contacto con las gotitas de saliva o mucosidad provenientes de personas infectadas. Recientemente, se ha evaluado la posible viabilidad del virus en aerosoles por tres horas; en plásticos y acero inoxidable por setenta y dos horas; en cobre, por cuatro horas, y en cartón por veinticuatro horas [26].

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Estudios epidemiológicos realizados en Wuhan al inicio de la actual pandemia indicaron que el 56 % de los infectados son hombres y que las franjas etarias más afectadas son las siguientes: de 45 a 64 años (42 %), los mayores de 65 años (38 %), de 15 a 44 (20 %) y, en menor porcentaje, el grupo entre 0 y 14 años (0,9 %) [18, 27]. Los estudios en Jinan y Rizhao indicaron que las mujeres infectadas representan el 52,2 % [28]. Por otro lado, recientes informes realizados en personas infectadas en EE. UU. han mostrado que la letalidad de la enfermedad es mayor en personas de más de 85 años y que el 20 % de los casos que necesitan hospitalización corresponde a personas entre 20 a 44 años [29].

PERFIL CLÍNICO

El perfil clínico de la COVID-19 es variado, los casos leves y asintomáticos son los más frecuentes. En mayor grado se pueden encontrar infiltraciones pulmonares, y en los casos más severos se observa disnea a los cinco días. Los síntomas más frecuentes en el momento del internamiento son dolor de cabeza, faringalgia, neumonía, fiebre (88,7-91 %), tos seca (67,8 %), fatiga (51 %), náuseas y vómitos (5 %) y diarrea (3,8 %). Tales síntomas pueden incluir, posteriormente, linfocitopenia (83,2 %), trombocitopenia (36,2 %), leucopenia (33,7 %), aumento de la proteína C reactiva (PCR) y aceleraciones respiratorias repentinas originadas por la neumonía intersticial [18, 27]. A nivel local, la autoridad sanitaria ha señalado como principales síntomas la tos seca, fiebre y dificultad respiratoria.

En los casos más severos, la disnea (30 %) puede causar daño alveolar, insuficiencia renal y finalmente, la muerte [14]. El tiempo de incubación del virus es 5,2 días en promedio, y su pico epidémico ocurre a los 7,4 días [18]. La recuperación se da después de 13 días, pero se puede prolongar hasta 17 en pacientes con síntomas respiratorios [30]. Sin embargo, la letalidad de la enfermedad tiene una relación directa con la edad del infectado y con la presencia de comorbilidades como hipertensión (presente en el 17 %), diabetes (8 %), enfermedades cardiacas (5 %), especialmente las que se tratan con drogas promotoras de ACE2, y enfermedades respiratorias (2 %) [28, 31-33] o tuberculosis [34].

Estudios comparativos de los síntomas en niños y adultos describieron que los primeros usualmente presentan síntomas leves (fiebre y tos seca) y, a diferencia de los adultos, tienen un aumento en la concentración de LDH, disminución del número de neutrófilos, IL-6 y CPR, y rara vez presentan flema [35].

Una investigación reciente ha vinculado la gravedad de COVID-19 con malestares digestivos como anorexia (83,8 %), diarrea (29,3 %), vómitos (0,8 %) y dolores abdominales (0,4 %); además se describió una relación directa entre el grado de estos malestares con el tiempo de infección por COVID-19 y el pronóstico clínico [36]. Por otro lado, una reciente búsqueda ha determinado que no existe relación entre el hábito de fumar y la severidad de la enfermedad [37].

DIAGNÓSTICO

Los casos sospechosos son los que presentan fiebre persistente, dolor de garganta y tos, sobre todo en personas que han viajado a países con transmisión local persistente o que han estado en contacto con alguna persona con *SARS-CoV-2* confirmado. Estos síntomas pueden estar acompañados por infiltrados bilaterales, opacidad “de

vidrio esmerilado" y subsegmentos consolidados, aunque estos elementos pueden no ser visibles al inicio de la infección.

Estas pruebas son usualmente utilizadas para confirmar diagnósticos moleculares negativos en pacientes sospechosos con COVID-19 [38, 39]. En el Perú, estos exámenes diagnósticos son hechos exclusivamente por el Instituto Nacional de Salud (INS).

Los ensayos moleculares son realizados cinco o seis días después de la aparición de los síntomas, por lo que pueden ayudar a determinar el tiempo de infección, ya que la evaluación a los pocos días muestra falsos negativos [23, 40]. Estos ensayos evalúan hisopados nasales y nasofaríngeos, principalmente, mediante la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR). Los resultados obtenidos en los hisopados nasofaríngeos son menos fluctuantes lo que, a su vez, permitirá reducir el tiempo de cuarentena [30].

Los análisis complementarios para confirmar la enfermedad de forma no específica son el conteo de linfocitos (<1000), plaquetas, proteína C reactiva, sedimentación eritrocítica y LDH. Estos datos inmunológicos, como fue descrito para SARS y MERS, son importantes para prever la severidad de los cuadros clínicos [41]. Recientemente, se han desarrollado diversas pruebas rápidas basadas en la afinidad anticuerpo-antígeno que podrán agilizar la confirmación de personas infectadas con el *SARS-CoV-2*, aunque sean asintomáticas [42].

TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe un tratamiento definitivo para las infecciones con *SARS-CoV-2*; sin embargo, el tratamiento de los casos sospechosos y confirmados necesita ser realizado en lugares aislados y seguros [39].

En el Perú, de manera general, los casos con síntomas leves a moderados, que no ponen en riesgo la vida de la persona, son tratados en los domicilios de los pacientes con la recomendación de mantener un aislamiento del resto de familiares. A estos pacientes se les recomienda descanso e hidratación [39].

En los casos graves, el tratamiento deberá proveer cantidades de oxígeno suficientes mediante catéteres nasales, máscaras de oxígeno, terapias nasales con alta fluidez de oxígeno, ventilación no invasiva o, en casos más graves, mecanismos de ventilación mecánica. El flujo de oxígeno deberá ser inicialmente de 5 L/min, el cual deberá aumentar hasta conseguir una saturación de oxígeno capilar periférica (SpO2) ≥ 90 % en adultos, ≥ 92–95 % en embarazadas, ≥ 94 % en niños con disnea obstructiva, apnea, síndromes de respiración aguda, cianosis central, choque, coma o convulsiones, y de ≥ 90 % en niños sanos. En los casos más severos, en pacientes que presentan hipercapnia, inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica, se deberá recurrir a la respiración mecánica asistida con volumen (4-8 mL/kg) y presión de succión (<20 cmH_2O) [39].

Finalmente, no existen evidencias científicas que avalen medicamentos contra el *SARS-CoV-2*; sin embargo, recientes investigaciones que han utilizado la combinación de lopinavir y ritonavir al inicio de la infección han reducido la mortalidad, pero con gran cantidad de eventos adversos [43]. Otros estudios que han empleado hidroxicloroquina [44, 45] y azitromicina han demostrado la remisión la enfermedad [46, 47]. Estos trabajos se han incluido en la reciente revisión *Clinical trials of drug repositioning for COVID-19 treatment* [48].

PREVENCIÓN

En este momento, en que no existen vacunas ni tratamientos disponibles contra el COVID-19, la prevención es la mejor herramienta que tiene la humanidad.

La prevención deberá estar enfocada, primeramente, en resguardar la salud de los profesionales sanitarios ya que, como se observó en las pandemias de SARS y MERS, ellos, además de ser indispensables para la recuperación de los pacientes sintomáticos o asintomáticos, se podrían convertir en vectores de la enfermedad.

El empleo de las mascarillas por parte de toda la población es aún discutible, sin embargo, su uso en compañía de buenas prácticas de higiene, como el lavado de manos cada 15-20 minutos y la higienización con alcohol y/o lejía, ha demostrado reducir la transmisión de los virus respiratorios [49].

No obstante, el uso de las mascarillas sí es muy recomendable para quienes están en interacción constante con otras personas o enfermos, sobre todo los pacientes con síntomas respiratorios ya que, como se ha explicado, tienen una mayor carga viral en los esputos y las secreciones nasales y debe evitarse la diseminación de estos [30], con igual cuidado se debe manipular el material fecal de las personas infectadas.

Las mascarillas N95 deberán ser utilizadas solo por profesionales de la salud. Finalmente, los pacientes sospechosos con diagnostico confirmado o que tuvieron la enfermedad y que aún poseen carga viral deberán mantenerse en aislamiento social hasta que se confirme que ya no son más agentes diseminadores.

PERSPECTIVAS

Frente a la actual pandemia, una de las principales preocupaciones de los gobiernos es evitar el aumento indiscriminado de personas infectadas por el *SARS-CoV-2*

en el corto plazo. Frente a esto, son diversas las respuestas gubernamentales que se basan en lo siguiente:

- Identificar y acompañar a las personas potencialmente infectadas, las cuales serán determinadas por sus historiales de viaje y la interacción con otras personas infectadas.
- Proveer el equipamiento adecuado a los profesionales de la salud para poder cumplir su función de una forma eficiente y segura.
- Informar a la población sobre las características de esta nueva pandemia, para no caer en la desinformación o la histeria colectiva.
- Aconsejar o implantar el aislamiento social.
- Definir las fortalezas del sistema de salud para así determinar la capacidad de combate a la epidemia.
- Asegurar la correcta distribución de alimentos, medicinas y servicios básicos a la población.
- Las personas infectadas deberán ser aisladas y cada caso deberá ser tratado de forma única. Así mismo, el entorno social de dichas personas deberá ser aislado y evaluado.
- Es importante el intercambio de información entre gobiernos para poder erradicar conjuntamente la epidemia.

CONCLUSIONES

La nueva pandemia traerá desafíos económicos, políticos, médicos y sociales a todos los países del mundo, pero no es la primera ni la última vez que la humanidad combatirá una pandemia. Sin embargo, la falta de vacunas y medicamentos hace evidente que, científicamente, aún existen muchos microorganismos olvidados y que la investigación en busca de nuevos fármacos debe ser constante.

Contribuciones de los autores: Carlos Guillermo Quiroz Carrillo se encargó de la redacción, recolección de bibliografía y edición. Edward Valencia Ayala, Yanina Pastora Enriquez Valencia, Joel De Leon Delgado, Priscilia Aguilar Ramírez estuvieron a cargo de la recolección de bibliografía y la revisión. Arturo Pareja Cruz se encargó de la recolección de bibliografía y revisión final.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020; 92(4): 424-32.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5: 536-44.
3. Organization World Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. Genova: WHO; 2020.
4. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2: Infection in Children. N Engl J Med. 2020.
5. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. 2020; 395(10226): 809-15.
6. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Clin Infect Dis. 2020.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020; 395(10224): 565-74.
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020.
9. Zhang W, Li X, Chen J, Shi J, Duan G, Chen X, et al. A furin cleavage site was discovered in the S protein of the 2019 novel coronavirus. Virology. 2020; 18: 2.
10. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020.
11. Jaimes JA, André NM, Millet JK, Whittaker GR. Structural modeling of 2019-novel coronavirus (nCoV) spike protein reveals a proteolytically-sensitive activation loop as a distinguishing feature compared to SARS-CoV and related SARS-like coronaviruses. bioRxiv. 2020.
12. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Chapter Eight - Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. In: Kielian M, Mettenleiter TC, Roossinck MJ, editors. Advances in Virus Research; 2018. p. 163-88.
13. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013; 503(7477): 535-8.
14. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012; 367(19): 1814-20.
15. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798): 270-3.
16. Organization World Health. Novel Coronavirus - China Genova. WHO; 2020.
17. Organization World Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. Genova: WHO; 2020.
18. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020.
19. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet. 2020; 395(10223): 514-23.
20. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020; 382(10): 970-1.
21. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science. 2020.
22. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020; 382(12): 1177-9.
23. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 2020; 20: 30113-4.
24. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N

Engl J Med. 2020; 382(10): 929-36.
25. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, Van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med. 2020.
26. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020.
27. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020.
28. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong, China. Res Square. 2020.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. United States: CDC; 2020.
30. Yang R, Gui X, Xiong Y. Patients with respiratory symptoms are at greater risk of COVID-19 transmission. Lancet Respir Med. 2020.
31. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020.
32. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. Lancet Respir Med. 2020.
33. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020.
34. Liu Y, Bi L, Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. N Engl J Med. 2020.
35. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of covid-19 in children compared with adults outside of hubei province in China. 2020.
36. Pan L, Mu M, Ren HG, Yang P, Sun Y, Wang R, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. American J Gastroenterol. 2020.
37. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Eur J Case Rep Intern Med. 2020.
38. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest ct in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. Radiol. 2020; 295(1): 22-3.
39. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020; 7(1): 4.
40. Kim JY, Ko JH, Kim Y, Kim YJ, Kim JM, Chung YS, et al. Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea. J Korean Med Sci. 2020; 35(7): e86.
41. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. Springer Semin Inmunopathol. 2016; 38(4): 471-82.
42. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. Nat Biotechnol. 2020.
43. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020.
44. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrobial Chemo. 2020.
45. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3): 269-71.
46. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. 2. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020: 105949.
47. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020: 105932.
48. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Pan Am J Public Health. 2020.
49. Jingyi X, Eunice YCS, Huizhi G, Jessica YW, Min WF, Sukhyun R, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings-Personal protective and environmental measures. Emerg Infect Dis. 2020; 26(5).

Correspondencia:
Carlos Guillermo Quiroz Carrillo
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono 962260428
Correo electrónico: cquirozc@usmp.pe

Recibido: 25 de marzo de 2020.
Evaluado: 26 de marzo de 2020.
Aprobado: 01 de abril de 2020.

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

ORCID iDs
Carlos Guillermo Quiroz Carrillo https://orcid.org/0000-0002-4821-9496
Arturo Pareja Cruz https://orcid.org/0000-0002-5988-5515
Edward Valencia Ayala https://orcid.org/0000-0002-5318-5526
Joel De Leon Delgado https://orcid.org/0000-0002-3664-8023
Yanina Pastora Enriquez Valencia https://orcid.org/0000-0002-8501-0915

SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes

Joel de León Delgado* [1]; Arturo Pareja Cruz [1]; Priscilia Aguilar Ramirez [1]; Yanina Enriquez Valencia [1]; Carlos Quiroz Carrillo [1]; Edward Valencia Ayala [1]

RESUMEN

La humanidad se enfrenta, en la actualidad, a un reto que no diferencia fronteras, ideologías, sistemas socioeconómicos, etnias, religiones o culturas. Es una guerra que nos une como especie biológica, en la que las armas fundamentales provienen de la investigación puesta al servicio de los sistemas de salud. En esta guerra los gobiernos y las organizaciones internacionales de salud definen la estrategia; mientras que los sistemas de salud y las fuerzas del orden, de la mano de la ciudadanía, concretan las acciones y libran cada una de las batallas. Sin embargo, el más importante de los enfrentamientos se realiza en el interior de cada uno de nosotros. Como Perseo enfrentó a Hades en una batalla de titanes para evitar que convirtiera la Tierra en un infierno, el sistema inmune pone en marcha una poderosa maquinaria en la que moléculas y células del sistema innato y adquirido actúan de manera coordinada para combatir al *SARS-CoV-2*. Una maquinaria que sigue un guion escrito por la evolución, y que deja en nuestro sistema de defensa una memoria que nos fortalecerá como especie para enfrentar futuros Hades. Este trabajo resume la valiosa información que se ha publicado en los últimos meses respecto al coronavirus *SARS-CoV-2* en su interacción con el sistema inmune. Se incluyen aspectos relacionados con la detección de la respuesta inmune como herramienta para el diagnóstico de esta infección, y la manipulación del sistema inmune en la prevención o el tratamiento de la misma.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Sistema inmunológico; Diagnóstico; Inmunoterapia (Fuente: DeSC BIREME).

SARS-CoV-2 and the immune system: a battle of titans

ABSTRACT

Humankind is currently facing a challenge that distinguishes no borders, ideologies, socioeconomic systems, ethnic groups, religions or cultures. It is a war that unites us as a biological species, in which the main weapons come from research aimed at improving health systems. In this war, governments and international health organizations define the strategy; and health systems and law enforcement agencies, together with citizens' support, carry out actions and fight the battles. However, the most important battle is fought inside each of us. Just like Perseus fought against Hades in a battle of titans to prevent the Earth from turning into hell, the immune system activates a powerful machinery in which molecules and cells of the innate and acquired immune system jointly act to defeat *SARS-Cov-2*: a machinery that follows a script written by evolution, and that will leave in our immune system a memory that will strengthen us as a species to face future Hades. This work summarizes valuable information published in recent months regarding the interaction between *SARS-Cov-2* and the immune system. It also includes aspects related to the detection of the immune response as a tool for the diagnosis of this infection, as well as the manipulation of the immune system to prevent or treat the disease.

Keywords: Coronavirus infections; Immune system; Diagnosis; Immunotherapy (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú.

* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se detectó en China el primer caso de infección con un nuevo coronavirus, posteriormente aislado, genéticamente caracterizado y denominado *SARS-CoV-2* [1]. A pesar del impacto global de esta epidemia por su rápida expansión, no se trata de nuestro primer contacto, como especie, con esta familia de virus, que causa enfermedades zoonóticas ya que pueden transmitirse de algunos animales (aves y mamíferos, como los murciélagos) a los humanos [2]. Si consideramos esta característica, la amplia diversidad genética y la frecuente recombinación de estos genomas virales, no es raro que se detecten nuevos coronavirus en humanos, especialmente en comunidades donde existe un contacto cercano con los animales [3,4].

Los coronavirus pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común hasta otros más graves como los que causan los virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de oriente próximo (MERS, por sus siglas en inglés) [5]. Estos otros coronavirus, aunque con una letalidad mayor que el *SARS-CoV-2* [6], tuvieron una expansión más limitada y, por ende, un impacto global menos significativo a nivel social y en los sistemas de salud. La vía principal de transmisión de los coronavirus en humanos es el contacto directo con gotas respiratorias a través de las mucosas de la boca, la nariz y los ojos [7]. No se descarta, sin embargo, la transmisión oral-fecal y la vertical de madre a feto, pero las evidencias hasta el momento no son suficientemente sólidas desde el punto de vista epidemiológico [8,9].

Como el resto de los miembros de la familia de coronavirus, el *SARS-CoV-2* tiene un genoma formado por una única cadena de ácido ribonucleico (ARN) de unos 30 000 pares de bases, con características muy parecidas al ARN mensajero del hospedero. Esto último le permite adherirse directamente a los ribosomas e iniciar la traducción de sus proteínas estructurales y de aquellas requeridas para la replicación. Las glicoproteínas espiga de transmembrana (S) del *SARS-CoV-2* han sido cristalizadas y su estructura y función dilucidadas; además, se ha confirmado su interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2, por sus siglas en inglés) como vía de acceso a las células [10]. Este hecho ha llevado a los investigadores a proponer estrategias de tratamiento basadas en la inhibición de este proceso molecular con el apoyo de agencias nacionales responsables del control de uso de medicamentos.

Sin embargo, un tema de especial relevancia en el control de este virus es la actividad del sistema inmune del hospedero. Los conocimientos básicos sobre la respuesta inmune antiviral describen al menos cuatro estrategias fundamentales para el control de la diseminación viral que involucran componentes celulares y moleculares del sistema innato y adquirido: 1) producción de interferones tipo I (IFN alfa y beta) que interfieren en los mecanismos de replicación viral; 2) producción de anticuerpos con capacidad de neutralizar la interacción de los virus con sus receptores celulares para limitar su acceso a las células hospederas; 3) activación de linfocitos asesinos naturales (NK, por sus siglas en inglés) con efecto citotóxico directo sobre células infectadas mediado por perforinas y granzimas que inducen apoptosis celular, y 4) activación de linfocitos T CD8+ también con actividad citotóxica específica sobre las células infectadas. Para lograr una respuesta de anticuerpos madura y de alta afinidad, así como para asegurar la efectiva activación de los linfocitos T CD8+, es determinante la cooperación de los linfocitos T CD4+ auxiliadores secretores de IFN gamma (Th1, del inglés *T helper 1*).

A partir de estos conocimientos básicos, existen cinco elementos relevantes en la relación entre el *SARS-CoV-2* y la respuesta inmune: 1) valorar cómo las herramientas moleculares y celulares del sistema inmune y su cinética de activación contribuyen al control de la infección con el *SARS-CoV-2*; 2) reconocer las estrategias de evasión del virus a la respuesta inmune, especialmente en las poblaciones vulnerables como los adultos mayores inmunosenescentes; 3) identificar inmunomarcadores con valor pronóstico; 4) valorar métodos de diagnóstico para tamizajes masivos basados en la determinación de la respuesta de anticuerpos, y 5) proponer estrategias de manipulación de la respuesta inmune para prevenir o tratar la infección. Estos aspectos guiaran la estructura de la esta revisión temática.

RESPUESTA INMUNE CONTRA EL *SARS-CoV-2*

Respuesta inmune innata

La activación de la respuesta inmune innata antiviral involucra la detección de los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés). En este evento, los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), presentes en diversas células del sistema inmune innato, son especialmente relevantes. Estas moléculas son un grupo de receptores, con alta homología estructural, que se expresan en la membrana plasmática o en el espacio intracelular, en dependencia del tipo de PAMPs que reconozcan. Específicamente, los TLR relevantes en la detección de ácidos nucleicos de origen viral son el TLR3 y el TLR7 [6,11]. La activación de estos receptores conduce a la estimulación de la respuesta inmune inflamatoria, mediada por citocinas como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα, de sus siglas en inglés). Otras señales intracelulares activadas por estos receptores conducen la transcripción, traducción y secreción de IFNs tipo I [6,12]. Estas moléculas son muy relevantes en la inhibición de la replicación viral, y además contribuyen a la activación de la

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.12

fagocitosis mediada por macrófagos y a la activación de la actividad citotóxica de los linfocitos NK. Otros receptores del sistema innato también contribuyen a activar la respuesta inmune antiviral, como los receptores tipo-NOD, tipo-RIG y tipo-lectinas C [11].

Entre las células del sistema inmune innato relevantes en la respuesta antiviral merecen especial atención las células dendríticas. Este grupo, fenotípicamente diverso, se encarga de detectar la presencia de señales de peligro en los tejidos periféricos asociadas, en este caso, a los PAMPs virales, y trasladar esta información molecular a los órganos linfoides secundarios para estimular la respuesta inmune adaptativa. Para ello, ocurre un proceso de maduración celular que implica modificaciones morfofuncionales en estas células, de manera que ganan en capacidad migratoria, capacidad de presentación de antígenos en el complejo principal de histocompatibilidad (HLA I y II), expresión de moléculas de coestimulación y secreción de citocinas [11]. Estas células tienen dos habilidades muy especiales que las distinguen del resto de las células presentadoras de antígenos: 1) la capacidad única de activar la respuesta de linfocitos T vírgenes auxiliadores CD4+ y citotóxicos CD8+, y 2) la capacidad de realizar la presentación cruzada de antígenos, o sea, de endocitar antígenos extracelulares (como las células infectadas con virus o partículas virales), procesar estos antígenos y presentarlos tanto en HLA I como HLA II. Este último proceso ha sido fijado por la evolución como estrategia para activar la respuesta citotóxica de linfocitos T CD8+ contra células infectadas con el virus y también células neoplásicas. De hecho, los IFNs tipo I promueven la presentación cruzada de antígenos mediada por células dendríticas [13].

Respuesta inmune adquirida

Los actores fundamentales en la respuesta antiviral por parte del sistema adquirido son los anticuerpos y los linfocitos T CD8+. Aunque, como se mencionó anteriormente, la actividad auxiliadora de los linfocitos T CD4+ es muy relevante. Estos últimos determinan la activación del efecto citotóxico en los linfocitos T CD8+, la maduración de la respuesta de anticuerpos en los linfocitos B (incremento de la afinidad por hipermutación somática, cambio de clase de IgM a IgG), y adicionalmente, determinan el establecimiento de la memoria inmunológica, tanto de células T citotóxicas como de células secretoras de anticuerpos. Estudios previos respecto a los cuadros de SARS en modelos animales demostraron que, si bien el infiltrado inflamatorio en el intersticio pulmonar es fundamentalmente de linfocitos citotóxicos T CD8+, la eliminación de los linfocitos T CD4+ produce una severa neumonitis como consecuencia de la reducción de la producción de anticuerpos anti-SARS efectivos y de la migración de linfocitos citotóxicos a los pulmones, lo que retrasa el aclaramiento de la carga viral [14].

La activación de linfocitos B y la consecuente respuesta de anticuerpos son muy relevantes en el control de la infección viral. Respecto a los coronavirus, se ha demostrado que las glicoproteínas S son altamente inmunogénicas, y se ha conseguido mapear para el agente causante del MERS, un epítopo lineal para el virus con alta capacidad de activar la respuesta de linfoctos B y T [15]. La seroconversión tardía de pacientes con cuadros de *SARS* y *MERS* se relacionó con mal pronóstico, lo que evidenciaba la relevancia de los anticuerpos en la respuesta antiviral contra estos virus. Generalmente, esta se logra en un plazo de entre 4 días y 14 días con anticuerpos IgG neutralizantes en circulación por hasta dos años [16]. Respecto al *SARS-CoV-2* quedan estudios por realizar para determinar el valor predictivo de la respuesta humoral mediada por anticuerpos, tanto de la seroconversión como de su cinética. Sin embargo, la capacidad del virus de estimular la seroconversión y la producción de anticuerpos neutralizantes está confirmada [6]. Las características generales de la respuesta inmune innata y adquirida antiviral se describen en la figura 1.

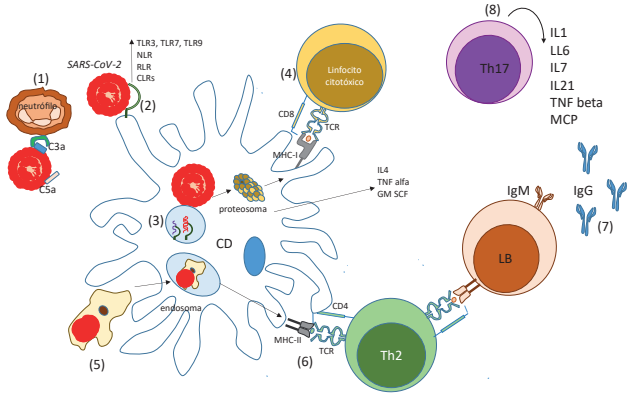


Figura 1. Respuesta inmune innata y adquirida en la infección por *SARS-CoV-2*: 1) los neutrófilos reconocen al *SARS-CoV-2* por medio de los receptores CR1 y CR2, activados por las anafilotoxinas C3a y C5a del sistema complemento humano; 2) las células dendríticas reconocen al virus a través de los receptores de reconocimiento de PAMPs (TLR, NLR, RLR y CLPs); 3) en los endosomas se genera una respuesta parcial

del sistema inmune al activarse TLR3 y TLR7 con el ARN viral, lo que desencadena las vías de señalización que inducen la producción de IFNs tipo I y citocinas proinflamatorias; 4) la fagocitosis de células infectadas con el virus y la presentación cruzada de antígenos virales en HLA I estimula a los linfocitos citotóxicos T CD8+; 5) la presentación de antígenos virales en HLA II estimula a los linfocitos auxiliadores T CD4+; 6 y 7) estos linfocitos cooperan con los T CD8+ e instruyen a los linfocitos B para producir anticuerpos de alta afinidad contra epítopos del *SARS-CoV-2*, y 8) además, se activan y diferencian linfocitos T proinflamatorios tipo Th17.

SARS-CoV-2, INMUNOPATOGENIA E INMUNOEVASIÓN

Al igual que otras familias virales, los coronavirus han desarrollado estrategias de inmunoevasión a partir de la presión selectiva de los mecanismos efectores del sistema inmune. Estas estrategias influyen en la eficacia de las respuestas innata y adaptativa, lo puede justificar, parcialmente, tanto el largo periodo de incubación relativo a la influenza [17] como la mayor susceptibilidad de individuos con condiciones crónicas preexistentes y adultos mayores [18]. En general, el incremento del índice neutrófilos/linfocitos con base en una linfopenia y la ocurrencia de un síndrome de liberación de citocinas proinflamatorias son eventos relacionados con la severidad y mortalidad de la enfermedad [18] y también han sido determinados en las epidemias de SARS y MERS [19,20]. Este proceso inflamatorio se ha relacionado con diversos mecanismos, incluyendo tanto la modulación negativa de la expresión de ACE2 en el epitelio pulmonar como el incremento de la secreción de esta enzima, eventos ambos considerados estimuladores de la respuesta inflamatoria [21].

Respecto a los IFNs tipo I, tanto en el SARS como el MERS, los virus, suprimen la secreción y el efecto de estas citocinas a través de diferentes mecanismos [22], lo que ha sido relacionado con la severidad de la enfermedad [23] (Figura 2). En este caso, el incremento de la letalidad por neumonía aumenta significativamente en un modelo murino con producción desregulada de IFNs tipo I y neutrofilia en pulmón [23]. La infección con coronavirus reduce la expresión de HLA en las células dendríticas y los macrófagos y, por tanto, la presentación de antígenos a los linfocitos T [24].

Un elemento muy interesante relacionado con la inmunopatogenia de los coronavirus, demostrado en diferentes modelos animales y en pacientes con SARS, es el efecto nocivo de los anticuerpos antiglicoproteína S. En este sentido, se han descrito dos situaciones diferentes: 1) la presencia de anticuerpos con capacidad de desencadenar efecto inflamatorio e injuria pulmonar, relacionados con la unión a receptores Fc en los macrófagos alveolares. La detección temprana en el suero de anticuerpos IgG neutralizantes se ha relacionado con mayor mortalidad en pacientes con SARS [25], y 2) la amplificación dependiente de anticuerpo (ADE, por sus siglas en inglés). El ADE ocurre en diferentes infecciones virales, como la del dengue, y se produce por la producción de niveles subóptimos de anticuerpos neutralizantes, lo que favorece la persistencia de la replicación viral y la inflamación [21].

Aunque varios de los aspectos mencionados son el resultado de investigaciones en modelos animales o de la experiencia del manejo de pacientes con SARS y MERS es importante tenerlos en consideración dentro de las alternativas terapéuticas como el uso de inmunoglobulina intravenosa para bloquear los receptores Fc y/o el uso sistémico de drogas antinflamatorias y corticosteroides [21].

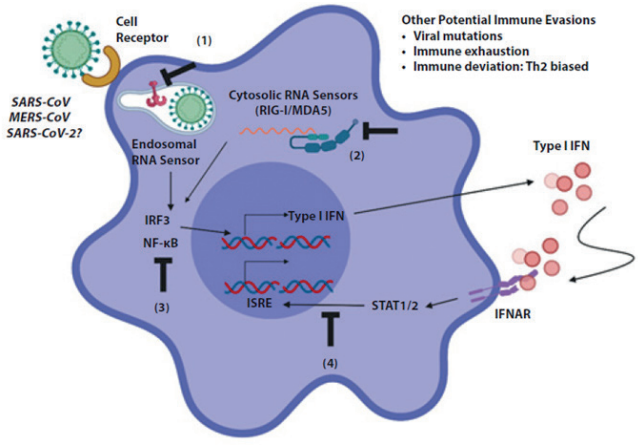


Figura 2. Mecanismos potenciales de inhibición de la producción y actividad de los IFNs tipo I por coronavirus. (1 y 2) Inhibición de la detección del ARN por los TLRs y otros receptores de PAMPs. (3) Bloqueo de las señales que estimulan la transcripción de los IFNs tipo I. (4) Inhibición de las vías de señalización de los IFNs tipo I. Modificado de Prompetchara E, 2020.

SENESCENCIA INMUNOLÓGICA Y *SARS-CoV-2*

El concepto de senescencia inmunológica trasciende las características del sistema inmune de los adultos mayores, para mostrar un fenómeno asociado a la composición y función del sistema inmune en diversas condiciones patológicas. Este concepto se ha operacionalizado con la determinación de marcadores celulares de agotamiento celular, marcadores de inflamación sistémica y alteraciones de la respuesta inmune.

En el caso del *SARS-CoV-2* convergen ambas condiciones: por una parte, los adultos mayores son más susceptibles a la infección con tasas de mortalidad que multiplican varias veces la de los adultos jóvenes [26]; por otra parte, se ha demostrado el agotamiento de poblaciones tan importantes para el control viral como las NK y los linfocitos T CD8+ mientras que se produce una marcado incremento en la frecuencia de neutrófilos, en correspondencia con lo que se indicó anteriormente [27]. Se demostró una relación significativa entre la severidad de la enfermedad y la reducción de la frecuencia de linfocitos NK y T CD8+, aunque en general la reducción se produce en todos los pacientes infectados respecto a los controles sanos. Esta linfopenia está acompañada, además, del incremento en la expresión del receptor inhibitorio NKG2A, lo que produce una alteración de la función celular al limitar la producción de citocinas y granzimas [27]. La recuperación de los pacientes restaura los niveles celulares y reduce la expresión de NKG2D. Este resultado abre las puertas al potencial uso de bloqueadores de puntos negativos del control de la inmunidad como estrategia para potenciar la respuesta antiviral frente al *SARS-CoV-2*.

MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE *SARS-CoV-2*

La identificación de marcadores inmunológicos con valor diagnóstico, y especialmente pronóstico, en la infección con *SARS-CoV-2* es muy relevante. Hasta el momento hay dos estrategias fundamentales relacionadas con el diagnóstico de esta infección: 1) una prueba rápida que determina la presencia de anticuerpos anti-*SARS-CoV-2* y 2) una prueba molecular basada en la detección genética del virus a través de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés). El reto de estas pruebas está en diagnosticar pacientes asintomáticos, pero infectados y con potencial infectivo. Aunque el RT-PCR es una técnica de alta sensibilidad y especificidad, se ha reportado que entre el 11 y 16 % de los pacientes con resultados negativos por ensayo de RT-PCR resultan posteriormente positivos a la infección. Además, más del 90 % de los pacientes inicialmente negativos por RT-PCR tenían evidencias imagenológicas de la enfermedad [28]. Lo anterior ha permitido proponer una ventana de especificidad/sensibilidad para esta prueba. En este sentido, la calidad de la toma y manipulación de la muestra son elementos importantes a considerar [28]. Se maneja el criterio de que el alta del paciente se realice después de dos muestras negativas al RT-PCR.

En lo referente al diagnóstico rápido, con base en presencia de anticuerpos anti-*SARS-CoV-2*, las características de la prueba (costo, manipulación, tipo de muestra, rapidez del resultado) ofrecen la posibilidad de un tamizaje en comunidades con alto riesgo de infección y en estudios epidemiológicos para detectar pacientes con poca sintomatología, pero con capacidad infectiva. Como se mencionó anteriormente, la seroconversión se produce en la mayoría de los pacientes, aunque, como es de esperar, en la respuesta inmune hay un retardo entre la producción de anticuerpos IgM e IgG neutralizantes. Por ello, el uso de pruebas que detecten ambos tipos de anticuerpos es particularmente valioso. Sin embargo, debido a la homología de secuencia entre las proteínas más inmunogénicas de los agentes causales de SARS y MERS, *SARS-CoV-2* y otros coronavirus, debe considerarse la presencia de anticuerpos con reactividad cruzada. En general, ninguna de las pruebas empleadas en la actualidad aporta resultados totalmente concluyentes acerca de la presencia o ausencia de esta infección, por tanto, se recomienda su repetición en pacientes sospechosos.

Respecto a los marcadores inmunológicos pronósticos, se pueden considerar relevantes el título y capacidad neutralizante de los anticuerpos, la cinética de seroconversión, los niveles de IFN tipo I circulantes, la ocurrencia de linfopenia y el incremento en el índice neutrófilos/linfocitos. Estos aspectos deben tener en cuenta las diferencias demostradas entre pacientes y enfermos, y especialmente entre infectados con un curso grave o leve de la enfermedad. Además, la sensibilidad y simplicidad de las determinaciones es otro criterio a considerar para la realización de estas mediciones.

ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA PARA *SARS-CoV-2*

Desde la detección del *SARS-CoV-2* se han evaluado diversas alternativas vacunales para controlar de manera segura y eficaz la infección con este virus. Experiencias previas con vacunas ensayadas en modelos animales para los virus causantes de SARS y MERS ha demostrado que la proteína espicular S es inmunogénica e induce anticuerpos que previenen la infección [6,29]. La mayor parte de estas propuestas vacunales se ensayaron solamente en ensayos clínicos fase I [6,30,31], y no se pudo confirmar su eficacia. Aunque se cuenta con esta experiencia previa, se ha considerado que el desarrollo de ensayos clínicos frente al virus *SARS-CoV-2* empieza prácticamente desde cero.

Actualmente, más de 30 compañías farmacéuticas, además de la academia, están desarrollando plataformas vacunales

basadas en ácidos nucleicos, vectores adenovirales y proteínas recombinantes. De acuerdo a la experimentación con los virus que causan SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están proponiendo frente al *SARS-CoV-2* están fundamentadas en la proteína S que, como ya se mencionó, se encarga de mediar la fusión del virus a las membranas celulares a través de ACE2. En este sentido se ha considerado: 1) uso de proteína S recombinante purificada, completa o un fragmento inmunogénico; 2) uso de proteína S expresada *in vivo* a partir de un virus recombinante, y 3) vacuna basada en ácidos nucleicos que expresen la proteína. Estas últimas son fáciles de fabricar y, en consecuencia, su desarrollo se encuentra avanzado. La empresa *Moderna Therapeutics* ensaya un candidato vacunal contra el COVID-19 basado en ARN mensajero sintético y se encuentra reclutando voluntarios sanos en EE. UU. (45 en total, entre 18 y 55 años) [32].

Otra alternativa a considerar es la generación de anticuerpos monoclonales (AcMs) con capacidad de neutralización. El uso de bibliotecas con miles de millones de secuencias de la región de los anticuerpos humanos encargados de reconocer los antígenos se ha expresado en fagos. Este tipo de bibliotecas permite hacer la selección de los anticuerpos humanos que reconocen con alta afinidad a las proteínas virales e inhiben su capacidad infectiva. Esta estrategia se ensayó con el virus que causa el MERS y se obtuvo un AcM que reduce en hasta $90x10^3$ veces el título de ARN viral a nivel de pulmones [33].

Un tema no menos relevante es el desarrollo de un modelo animal que reproduzca la enfermedad humana que produce el *SARS-CoV-2*, lo que permitiría evaluar la eficacia y la toxicidad inducidas por terapias experimentales. Al considerar la relevancia de la proteína ACE2 para la infección del *SARS-CoV-2*, los animales transgénicos que expresan este receptor humano serían de gran utilidad [34]. Adicionalmente, se ha determinado la capacidad neutralizante de anticuerpos anti-proteína S utilizando modelos celulares *in vitro* [10]. La opción de utilizar el suero de pacientes infectados y recuperados de la enfermedad es una alternativa de inmunoterapia pasiva en evaluación.

CONCLUSIONES

La respuesta inmune efectiva contra el *SARS-CoV-2* es determinante para su control a escala individual. Sin embargo, comprender los mecanismos de respuesta inmunológica contra este virus, su cinética y las estrategias virales para escapar del sistema inmune resulta determinante para la implementación de alternativas efectivas de diagnóstico, pronóstico, prevención y terapia, lo cual contribuirá al control de esta infección a escala poblacional.

Contribuciones de los autores: Joel de León, Arturo Pareja: Redacción, revisión bibliográfica, edición final y coordinación general. Priscilia Aguilar, Yanina Enrique, Carlos Quiróz, y Edward Valencia: Revisión bibliográfica y edición.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GenBank. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
3. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. 2020; 579(7797): 18-9.
4. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019; 17(3): 181-92.
5. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA. 2020; 323(8): 707-8.
6. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38(1): 1-9.
7. Kai-Wang K, Tsang O, Chik-Yan C, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis. 2020.
8. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(4): 335-7.
9. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020; 395(10226): 809-15.
10. Walls AC, Park Y, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020.
11. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et.al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020; 92(4): 424-32.
12. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol. 2014; 14(1): 36-49.
13. Le Bon A, Etchart N, Rossmann C, Ashton M, Hou S, Gewert D, et al. Cross-priming of CD8+ T cells stimulated by virus-induced type I interferon. Nat Immunol. 2003; 4(10): 1009-15.
14. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. J Med Virol. 2010; 84(3): 1289-1301.
15. Ababneh M, Alrwashdeh M, Khalifeh M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. Vet World. 2019; 12(10): 1554-62.
16. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of

patients with severe acute respiratory syndrome. J Infect Dis. 2006; 193(6): 792-5.
17. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009; 9(5): 291-300.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497-506.
19. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. Cytokine. 2018; 104: 8-13.
20. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol. 2004; 136(1): 95-103.
21. Yajing F, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. Virol Sin. 2020.
22. Kikkert M. Innate immune evasion by human Respiratory RNA Viruses. J Innate Immun. 2020; 12(1): 4-20.
23. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017; 39(5): 529-39.
24. Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Cell Physiol. 2019; 234(3): 2143-51.
25. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et. al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. J Med Virol. 2006; 78: 1-8.
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020.
27. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020.
28. Lippi G, Simundica AM, Plebania M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med. 2020.
29. Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. Emerg Microbes Infect. 2018; 7(1): 60.
30. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19(9): 1013-22.
31. Lin JT, Zhang JS, Su N, Xu JG, Wang N, Chen JT, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. Antivir Ther. 2007; 12(7): 1107-13.
32. Lanese N, Writer S. First coronavirus vaccine trial in the US is recruiting volunteers. Live Science. 2020. Disponible en: https://www.livescience.com/us-coronavirus-vaccine-trial-recruiting.html
33. Ying T, Du L, Ju TW, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. J Virol. 2014; 88(14): 7796-7805.
34. Tseng C-TK, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. J Virol. 2007; 81(3): 1162-73.

Correspondencia:
Joel de León Delgado
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono: 365 2300 (anexo 147)
Correo electrónico: jdeleond@usmp.pe

Recibido: 25 de marzo de 2020.
Evaluado: 26 de marzo de 2020.
Aprobado: 01 de abril de 2020.

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

ORCID iDs
Joel De León Delgado https://orcid.org/0000-0002-3664-8023
Arturo Pareja Cruz https://orcid.org/0000-0002-5988-5515
Yanina Enriquez Valencia https://orcid.org/0000-0002-8501-0915
Carlos Quiroz Carrillo https://orcid.org/0000-0002-4821-9496
Edward Valencia Ayala https://orcid.org/0000-0002-5318-5526

Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19

Arturo Pareja Cruz* [1,a] ; Julio César Luque Espino [1,b]

RESUMEN

En diciembre de 2019, China se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida que atrajo la atención mundial. Se trataba del nuevo coronavirus 2019 *(2019-nCoV o SARS-CoV-2)* que se ha expandido rápidamente. Hasta el 31 de marzo de 2020 se han reportado alrededor de 800 000 casos y 38 714 muertes en el mundo. En el Perú, se han informado 950 casos y 24 fallecidos. Se ha observado que el virus afecta con mayor frecuencia a adultos mayores, personas inmunocomprometidas o con comorbilidades. En esta revisión ofrecemos una vista panorámica de los conocimientos actuales relacionados con las alternativas terapéuticas para la COVID-19, desde fármacos con comprobada actividad antiviral que se han utilizado regularmente en otras enfermedades (arbidol, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir) hasta medicamentos que usualmente han sido empleados como antiparasitarios (cloroquina e hidroxicloroquina) o antibacterianos (teicoplanina y azitromicina), pero que en la coyuntura actual retoman notoriedad por su posible y potencial eficacia frente a este virus. Asimismo, se resaltan los esquemas terapéuticos incluidos recientemente en la norma técnica emitida por el Ministerio de Salud en Perú (cloroquina, hidroxicloroquina e hidroxicloroquina/azitromicina). Si bien se han logrado avances importantes en la determinación de potenciales alternativas terapéuticas farmacológicas, es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados para determinar la seguridad y la eficacia de medicamentos para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Tratamiento; Terapia (Fuente: DeCS BIREME).

Therapeutic alternatives for COVID-19

ABSTRACT

In December 2019, China became the center of a pneumonia outbreak of unknown cause that caught the world's attention. It was the new coronavirus 2019 *(2019-nCoV* or *SARS-CoV-2)*, which has rapidly spread to the rest of the world. As of March 31, 2020, around 800,000 cases and 38,714 deaths have been reported worldwide. In Peru, 950 cases and 24 deaths have been reported. The virus has been found to affect most frequently elderly people, immunocompromised individuals or those with comorbidities. In this review article, we offer a comprehensive overview of current knowledge related to therapeutic alternatives for COVID-19, from drugs with proven antiviral activity that have been regularly used in other pathologies (arbidol, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir) to drugs that have been usually used as antiparasitic (chloroquine and hydroxychloroquine) or antibacterial agents (teicoplanin and azithromycin), but nowadays have gained notoriety because of their possible and potential efficacy against COVID-19. Likewise, the therapeutic schemes recently included in the technical standard issued by the Ministry of Health of Peru (chloroquine, hydroxychloroquine and hydroxychloroquine/azithromycin) are highlighted. Although significant advances have been achieved in determining potential therapeutic alternatives, randomized controlled trials are needed to determine the safety and efficacy of medications for the treatment of patients with COVID-19.

Keywords: Coronavirus infections; Treatment; Therapy (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación. Lima, Perú.
a Maestro en Salud Pública.
b Maestro en Investigación Clínica.
* Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son virus con ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de sentido positivo, pertenecen a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y pueden causar enfermedades en aves, mamíferos y humanos [1].

En diciembre de 2019, la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida y que atrajo una gran atención internacional. Para el 7 de enero de 2020, el agente causal de la enfermedad fue aislado y se determinó que se trataba de un nuevo coronavirus. El hecho se constituyó en el tercer brote de coronavirus reportado en el siglo XXI, el primero fue el *SARS-CoV*, en el 2002, que ocasiona el síndrome respiratorio agudo grave, y después el *MERS-CoV*, en el 2012, que provoca el síndrome respiratorio de Oriente Medio [2].

Este nuevo coronavirus 2019 (*2019-nCoV* o *SARS-CoV-2*) se ha venido expandiendo con rapidez, desde su origen en Wuhan, al resto del mundo. Hasta el 31 de marzo de 2020, se han reportado alrededor de 800 000 casos de enfermedad por COVID-19 y 38 714 muertes en el mundo. El país con la mayor cantidad de casos es Estados Unidos con 164 610 y el que registra mayor número de muertes es Italia con 11 591 decesos. En Perú se han reportado 950 casos y 24 muertes. Se ha observado que el virus afecta con mayor frecuencia a adultos mayores, personas inmunocomprometidas o con comorbilidades [3,4].

En esta revisión ofrecemos una vista panorámica de los conocimientos actuales relacionados con el tratamiento y las alternativas terapéuticas para la COVID-19, desde fármacos que regularmente han sido utilizados en otras enfermedades con comprobada actividad antiviral, hasta medicamentos que usualmente se han empleado como antiparasitarios o antibacterianos pero que, en la coyuntura actual, retoman notoriedad por su posible y potencial eficacia en el tratamiento de la COVID-19. Dado que el conocimiento sobre este virus está evolucionando rápidamente, se insta a los lectores a mantenerse actualizados.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La presente es una revisión narrativa sobre las alternativas terapéuticas farmacológicas para la infección por coronavirus *SARS-CoV-2*, COVID-19. Para ello, se realizó la búsqueda de información en las bases de datos Pubmed y Google Scholar. Las palabras que se utilizaron para realizar la búsqueda en dichas bases de datos fueron "nuevo coronavirus", "COVID-19", "terapia" y "tratamiento". Se seleccionaron los artículos que trataban sobre el tema publicados en inglés o español.

GENERALIDADES SOBRE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

El tratamiento de esta enfermedad es, esencialmente, de soporte y sintomático. La administración preventiva de antibióticos no debe realizarse sin una sobreinfección bacteriana confirmada microbiológicamente [5], pero se requieren antibacterianos y antifúngicos si se prueba la presencia de bacterias u hongos. Hasta el momento, no existe un tratamiento aprobado para la COVID-19 [3].

Todavía no existen vacunas autorizadas o agentes terapéuticos para tratar la infección por coronavirus, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar vacunas eficaces o profilaxis posterior a la exposición para prevenir futuras epidemias. Varias características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la COVID-19 se asemejan a la infección por *SARS-CoV*. Por lo tanto, los avances de la investigación sobre el tratamiento de este virus podrían ayudar a desarrollar agentes terapéuticos efectivos [1].

Prajapat et al. realizaron una revisión sistemática para identificar las principales dianas terapéuticas farmacológicas en coronavirus. Encontraron siete elementos principales para los que se puede considerar el desarrollo de fármacos (proteína de pico, proteína de envoltura, proteína de membrana, proteasa, proteína de nucleocápside, hemaglutinina esterasa y helicasa). Además, otras 16 proteínas no estructurales también se pueden tomar en cuenta para el diseño de medicamentos [6].

ARBIDOL (UMIFENOVIR)

Se ha demostrado que arbidol (nombre comercial de umifenovir) tiene, *in vitro*, un efecto antiviral directo en la replicación viral temprana del *SARS-CoV* [7]. El arbidol (una pequeña molécula derivada de indol) inhibe la fusión, mediada por el virus, con la membrana objetivo, con el consecuente bloqueo de la entrada viral a las células blanco [8]. Este producto es utilizado como tratamiento para la influenza en Rusia y China, y se ha afirmado que fue efectivo en la terapia de COVID-19 en un rango de concentración de 10-30 µM, *in vitro*. En China se ha iniciado un ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico con arbidol en pacientes con COVID-19 [9].

En el estudio de Wang et al., arbidol (umifenovir) mostró tendencia a mejorar la tasa de alta del paciente y a reducir la mortalidad en una pequeña cohorte de pacientes con COVID-19 [8].

REMDESIVIR (GS-5734)

Remdesivir es un profármaco análogo de la adenosina. Según los datos recopilados, podría interferir en la polimerasa NSP12, *in vitro* [10]. Recientemente, ha sido reconocido como un antiviral prometedor contra una

amplia gama de infecciones por virus ARN (incluidos *SARS-CoV* y *MERS-CoV*) en células cultivadas, ratones y modelos primates no humanos. Además, se encuentra en desarrollo clínico para el tratamiento de la infección por el virus del Ébola [11] y también para el *SARS-CoV*. En un reporte sobre el primer caso de COVID-19 en los Estados Unidos, el empleo de remdesivir resultó en una disminución de la carga viral en muestras nasofaríngeas y orofaríngeas, y la condición clínica del paciente mejoró [12,13]. A principios de febrero, se iniciaron dos ensayos clínicos de fase III para evaluar el uso de remdesivir por vía intravenosa en pacientes con COVID-19, que tienen como fecha de finalización estimada el mes de abril de 2020 [14].

LOPINAVIR/ RITONAVIR

Se conocía que los inhibidores de la proteasa lopinavir y ritonavir, utilizados para tratar la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), podrían mejorar la condición de los pacientes con *MERS-CoV* y *SARS-CoV* [10].

La revisión sistemática de Yao et al. informa que la mayoría de los estudios *in vitro* han demostrado que lopinavir puede inhibir al *SARS-CoV*. Además, dos estudios de cohorte de pacientes con *SARS-CoV* revelaron que lopinavir/ritonavir desempeña un papel esencial en el resultado clínico, especialmente, en la etapa inicial. El tratamiento con lopinavir/ritonavir mejoró los resultados clínicos en algunos pacientes con *MERS-CoV*. Lopinavir podría ser un tratamiento efectivo para COVID-19 basado en la experiencia acumulada de los brotes de SARS y MERS [15].

Lim et al. reportaron el caso de un paciente de 54 años con COVID-19 en Corea. Después de la administración de lopinavir/ritonavir, la carga viral disminuyó de manera significativa [16].

En la India, Bhatnagar et al. publicaron un protocolo para el uso restringido de esta asociación en pacientes sintomáticos durante una emergencia de salud púbica. El protocolo fue aprobado por la autoridad sanitaria de dicho país y establece que los pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 serán elegibles para recibir lopinavir/ritonavir durante 14 días después de firmar el consentimiento informado. Si este esquema es encontrado útil, se justifica una evaluación adicional mediante un diseño de ensayo de control aleatorio para el uso terapéutico de esta combinación en el futuro [17].

FAVIPIRAVIR (T-705)

En China, el medicamento favipiravir se encuentra sometido a estudios clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de COVID-19 con resultados prometedores hasta ahora [18]. El favipiravir es un nuevo tipo de inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) [19] que se convierte en una forma fosforribosilada activa (favipiravir-RTP) en las células y se reconoce como sustrato por la ARN polimerasa viral, y así inhibe la actividad de la ARN polimerasa [20]. El resultado preliminar de un ensayo clínico con 80 pacientes (incluidos el grupo experimental y el grupo control) indicó que favipiravir tuvo una acción antiviral más potente que la de lopinavir/ritonavir. No se observaron reacciones adversas significativas en el grupo de tratamiento con favipiravir que tuvo, significativamente, menos efectos adversos que el grupo de lopinavir/ritonavir. Por lo tanto, el favipiravir tendría una posible acción antiviral en COVID-19 [18].

Tabla 1. Antivirales con posible y potencial eficacia frente a COVID-19

Medicamento	Grupo	Evidencia *in vitro*	Evidencia clínica
Arbidol (umifenovir)	Inhibe la fusión de la membrana	Efecto antiviral en la replicación viral *in vitro* para *SARS-CoV*.	• Se usa para la influenza en Rusia y China. • Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico en China para COVID-19.
Remdesivir	Profármaco análogo de adenosina	Fue efectivo en COVID-19 en un rango de concentración de 10-30 µM, *in vitro*.	• Estudios clínicos fase III en desarrollo para COVID-19. • Un reporte de caso en EE. UU. mostró resultado favorable frente a COVID-19.
Lopinavir/ritonavir	Inhibidores de la proteasa	Podría interferir en la polimerasa NSP12.	• Utilizados para VIH. • Estudios observacionales muestran resultados favorables para *SARS-CoV* y *MERS-CoV*. • Un reporte de caso en Corea mostró resultado favorable frente a COVID-19.
Favipiravir	Inhibidor de la ARN polimerasa	Lopinavir puede inhibir *SARS-CoV*.	• Estudios clínicos en desarrollo, resultados preliminares favorables para COVID-19.

TEICOPLANINA

La reutilización o replanteamiento del uso de medicamentos es una forma efectiva de identificar rápidamente fármacos con un perfil de seguridad conocido para tratar una enfermedad emergente. La teicoplanina es un glucopéptido utilizado para tratar infecciones bacterianas grampositivas (sobre todo, estafilocócicas) que se encontró activo, *in vitro*, contra el *SARS-CoV*. Se ha unido a la lista de moléculas que podrían usarse como arsenal terapéutico en COVID-19 ya que ha demostrado su eficacia contra varios virus como el ébola, virus de la gripe, flavivirus, virus de la hepatitis C, VIH, *MERS-CoV* y *SARS-CoV* [21].

En los coronavirus, la teicoplanina evita la liberación de ARN viral y, por lo tanto, la continuación del ciclo de replicación. Se ha observado que esta actividad se conserva en la COVID-19, por lo que la teicoplanina se coloca como un tratamiento potencial para pacientes con este virus [22,23].

CLOROQUINA

La cloroquina, usada para tratar la malaria durante muchos años, tiene un gran potencial para el tratamiento de la COVID-19. Se investigan varios mecanismos posibles, por ejemplo, la cloroquina puede inhibir los pasos dependientes del pH de la replicación de varios virus con un potente efecto sobre la infección y propagación del *SARS-CoV*. Además, este fármaco tiene efectos inmunomoduladores, que suprimen la producción/liberación de TNF-α e IL-6. Varios estudios han encontrado que la cloroquina interfiere en la glucosilación de los receptores celulares de *SARS-CoV* y funciona en las etapas de entrada y posentrada de la infección en las células Vero E6. Asimismo, se ha demostrado que la combinación de remdesivir y cloroquina inhibe eficazmente el virus *in vitro* [10].

Publicaciones recientes apoyan la hipótesis de que la cloroquina puede mejorar el resultado clínico de pacientes infectados por *SARS-CoV-2*. Dado que hace unos días se descubrió que el virus utilizaba el mismo receptor de superficie celular que el *SARS-CoV*, la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) que se expresa en pulmón, corazón, riñón e intestino, se puede suponer que la cloroquina también interfiere en la glicosilación del receptor ECA2, y evita así la unión del virus a las células diana [24]. Wang y Cheng informaron que *SARS-CoV* y *MERS-CoV* aumentan la expresión de ECA2 en el tejido pulmonar, un proceso que podría acelerar su replicación y propagación [25].

La cloroquina también podría interferir en el procesamiento proteolítico de la proteína M y alterar el ensamblaje y la gemación del virión. Finalmente, en la COVID-19, este fármaco podría actuar indirectamente reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y/o activando las células T CD8+ antivirales [24].

Cortegiani et al. plantean que existe una evidencia preclínica de efectividad y una evidencia de seguridad de uso clínico a largo plazo en otras enfermedades que justifican que se realice una investigación clínica sobre el uso de cloroquina en pacientes con COVID-19 [26].

HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina difiere de la cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo. Ambos medicamentos son activos contra la malaria y tienen una farmacocinética similar, pero se diferencian en sus dosis tóxicas. La ventaja de la hidroxicloroquina es que puede usarse en dosis altas durante largos períodos con muy buena tolerancia [24,27].

Existen más datos clínicos sobre la actividad anticoronavírica de la cloroquina que de la hidroxicloroquina. Ambos agentes son teóricamente similares en su actividad antiviral pero la cloroquina se asocia con mayores efectos adversos que la hidroxicloroquina y no está tan ampliamente disponible en algunos países. En pacientes con COVID-19, la cloroquina puede interactuar con lopinavir/ritonavir, lo que resulta en una prolongación del intervalo QT. Actualmente, se están investigando otros agentes terapéuticos para COVID-19 como los antivirales (oseltamivir, lopinavir/ritonavir o ribavirina), interferones e inmunoglobulinas intravenosas que no interfieren en la hidroxicloroquina [28].

Zhou et al. proponen que la hidroxicloroquina, que muestra un efecto antiviral muy similar al de cloroquina, podría servir como un mejor enfoque terapéutico. Es probable que la hidroxicloroquina atenúe la progresión severa de COVID-19, inhibiendo la tormenta de citoquinas al suprimir la activación de las células T. Además, tiene un perfil clínico más seguro y es adecuada para las embarazadas [29].

HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

Gautret et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico no randomizado y de etiqueta abierta en el cual evaluaron el papel de la hidroxicloroquina en las cargas virales respiratorias.

Pacientes franceses con COVID-19 fueron incluidos en el estudio desde el inicio hasta el 16 de marzo. Diariamente, recibieron 600 mg de hidroxicloroquina y también se analizaron sus cargas virales en hisopados nasofaríngeos. De acuerdo a la presentación clínica, se agregó azitromicina al tratamiento. Los pacientes no tratados de otro centro y los casos que no aceptaron la aplicación del protocolo se incluyeron como controles negativos.

La presencia o ausencia de virus en el día 6 después de la

inclusión se consideró el punto final. Seis pacientes eran asintomáticos, 22 tenían síntomas de infección del tracto respiratorio superior y 8 tenían síntomas de infección del tracto respiratorio inferior. Veinte casos fueron tratados en este estudio y mostraron una reducción significativa de la carga viral en el día 6 después de la inclusión, en comparación con los controles. La azitromicina añadida a la hidroxicloroquina fue significativamente más eficiente para la eliminación del virus. Los autores concluyeron que, a pesar del pequeño tamaño de muestra, el estudio evidencia que el tratamiento con hidroxicloroquina se asocia significativamente con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y su efecto se ve reforzado por la azitromicina [30].

Respecto a estas tres alternativas terapéuticas (cloroquina, hidroxicloroquina y la asociación de hidroxicloroquina/azitromicina), el Ministerio de Salud de Perú, con fecha 29 de marzo de 2020, ha emitido la Resolución Ministerial 139-2020-MINSA que aprueba el Documento Técnico "Prevención y Atención de Personas Afectadas por COVID-19 en Perú". Este documento establece que, si bien no hay evidencia a partir de ensayos clínicos aleatorizados para recomendar tratamientos específicos, existen estudios internacionales con los fármacos en mención que ofrecen un limitado nivel de evidencia, por lo que se pone a consideración de los médicos especialistas tratantes, bajo su responsabilidad, los esquemas de tratamiento que las sociedades científicas nacionales sugieren [31] (Tabla 2).

Tabla 2. Esquemas de tratamiento incluidos en el Documento Técnico "Prevención y Atención de Personas Afectadas por COVID-19 en Perú"

Medicamento	Dosis	Duración	Vía de administración
Cloroquina fosfato	500 mg cada 12 horas	7-10 días	Oral
Hidroxicloroquina	200 mg cada 8 horas	7-10 días	Oral
Hidroxicloroquina y azitromicina	Hidroxicloroquina (200 mg cada 8 horas) y azitromicina (500 mg el primer día y 250 mg cada 24 horas)	Hidroxicloroquina (7-10 días) y azitromicina (5 días)	Oral

CONCLUSIONES

Este nuevo brote de virus ha desafiado la infraestructura económica, médica y de salud pública no solo en el Perú sino en el mundo entero. Los esfuerzos actuales se centran en la contención y la cuarentena de las personas infectadas. Es evidente que el brote podría controlarse con una vacuna protectora para prevenir la infección por *SARS-CoV-2*, pero mientras no se disponga de ella es importante enfocarse también en las alternativas terapéuticas farmacológicas como las descritas en esta revisión. La investigación más profunda sobre la patogénesis de COVID-19 podría identificar objetivos terapéuticos apropiados para desarrollar antivirales específicos contra este patógeno. Si bien se han realizado avances importantes en la determinación de potenciales alternativas terapéuticas farmacológicas, se necesitan ensayos controlados aleatorizados para determinar la seguridad y la eficacia de los medicamentos para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Mientras tanto, es importante seguir las recomendaciones y esquemas terapéuticos avalados por las autoridades sanitarias tanto a nivel mundial como nacional.

Contribuciones de los autores: Julio Luque participó en la búsqueda bibliográfica, organización de la información, redacción del artículo y conclusiones. Arturo Pareja participó en la concepción del artículo, la revisión de la bibliografía, organización de la información, redacción del artículo, revisión de la redacción y conclusiones.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38(1): 10-8.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet Lond Engl. 2020; 395(10223): 470-3.
3. Singhal T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020; 87(4): 281-6.
4. Johns Hopkins University-Medicine. Coronavirus Resource Center [internet]; 2020. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
5. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkiełowicz A, Zdanowski S,

Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19- what should anaethesiologists and intensivists know about it?. Anaesthesiol Intensive Ther. 2020; 52(1): 34-41.
6. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Drug targets for corona virus: a systematic review. Indian J Pharmacol. 2020; 52(1): 56-65.
7. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. J Infect. 2020.
8. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020.
9. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. Biosci Trends. 2020; 14(1): 64-8.
10. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: an update on the status. Mil Med Res. 2020; 7(1): 11.
11. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (*2019-nCoV*) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3): 269-71.
12. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: an overview. J Chin Med Assoc. 2020; 83(3): 217-20.
13. Holshue ML, De Bolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020; 382(10): 929-36.
14. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (*2019-nCoV*). Nat Rev Drug Discov. 2020; 19(3): 149-50.
15. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, Wang Y, Wang G-Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus: a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 2020.
16. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of Lopinavir/Ritonavir for the treatment of COVID-19 infected Pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020; 35(6): e79.
17. Bhatnagar T, Murhekar MV, Soneja M, Gupta N, Giri S, Wig N, et al. Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: protocol for restricted public health emergency use. Indian J Med Res. 2020.
18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020; 14(1): 58-60.
19. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res. 2018; 153: 85-94.
20. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017; 93(7): 449-63.
21. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain J-M. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105944.
22. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C, et al. Glycopeptide antibiotics potently inhibit Cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (*MERS-CoV*), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (*SARS-CoV*). J Biol Chem. 2016; 291(17): 9218-32.
23. Zhang J, Ma X, Yu F, Liu J, Zou F, Pan T, et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. BioRxiv. 2020.
24. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105938.
25. Wang P, Cheng Y. Increasing host cellular Receptor-Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) expression by Coronavirus may facilitate *2019-nCoV* Infection. BioRxiv. 2020.
26. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020.
27. Wellems TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. J Infect Dis. 2001; 184(6): 770-6.
28. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105945.
29. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020.
30. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105949.
31. Resolución Ministerial N° 139-2020-MINSA [internet]. Documento Técnico: Prevención y atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/465962-139-2020-minsa

Correspondencia:
Arturo Pareja Cruz
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono: 3652300
Correo electrónico: aparejac@usmp.pe

Recibido: 30 de marzo de 2020.
Evaluado: 02 de abril de 2020.
Aprobado: 10 de abril de 2020.

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

ORCID iDs
Arturo Pareja Cruz https://orcid.org/0000-0002-5988-5515
Julio César Luque Espino https://orcid.org/0000-0001-8868-2883

Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después

Priscilia Aguilar Ramírez* [1]; Yanina Enriquez Valencia [1]; Carlos Quiroz Carrillo [1]; Edward Valencia Ayala [1]; Joel de León Delgado [1]; Arturo Pareja Cruz [1]

RESUMEN

En 2019, en la cuidad de Wuhan, China, se detectaron pacientes infectados con un nuevo coronavirus denominado *2019-nCoV*, hoy SARS-CoV-2. El alarmante crecimiento de esta pandemia hace necesario conocer e implementar métodos de diagnóstico confiables para detectar y tratar adecuadamente a los pacientes, lo que contribuirá a frenar la propagación de la enfermedad. La necesidad de tener profesionales entrenados en la toma de muestras, en las buenas prácticas de laboratorio clínico y en el manejo de técnicas moleculares y hematológicas es de suma importancia para identificar adecuadamente la infección con este virus. La estandarización de los protocolos de obtención, traslado y almacenamiento de la muestra es igualmente relevante para detener la expansión de la pandemia de COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Diagnóstico; RT-PCR (Fuente: DeCS BIREME).

Diagnostic tests for COVID-19: the importance of the before and the after

ABSTRACT

In 2019, in the city of Wuhan, China, patients were diagnosed with a novel coronavirus originally named *2019-nCoV*, currently known as *SARS-CoV-2*. The alarming expansion of this pandemic makes it necessary to find out and implement reliable diagnostic methods in order to properly detect and treat patients, thus contributing to slowing down the spread of the disease. It is extremely important to have trained professionals in sample collection, good clinical laboratory practices, and molecular and hematological techniques to adequately detect any cases of infection with this virus. Moreover, standardized protocols are essential for obtaining, transferring and storing samples to stop the spread of the COVID-19 pandemic caused by *SARS-CoV-2*.

Keywords: Coronavirus infections; Diagnosis; RT-PCR (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú.

* Autor corresponsal

https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, se originó un brote de casos de neumonía de origen desconocido, enfermedad denominada, actualmente, COVID-19 [1]. El aumento progresivo de casos, que supera los dos millones de infectados en casi todos los países, llevó a la OMS hace algunas semanas a declarar esta infección viral como pandemia. La determinación de la secuencia genómica del virus que la ocasiona (Gen Bank, código de acceso MN908947.3) [2] permitió identificar la relación entre este y los miembros de una especie viral denominada CoV causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) [3-5], por lo que el virus fue denominado SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus [6]. En la gran mayoría de los casos, la infección por SARS-CoV-2 presenta síntomas parecidos a la influenza, pero en los pacientes con edad avanzada la enfermedad puede progresar hasta una forma grave de neumonía intersticial, que rápidamente evoluciona y causa la muerte a entre el 2 % y el 5 % de los casos, aunque factores como la edad y las enfermedades crónicas preexistentes pueden incrementar esta cifra [1].

Debido a su condición de pandemia, es imprescindible contar con métodos de diagnóstico confiables para la determinación de esta infección viral, lo que contribuye a su diagnóstico oportuno, y además reduce la posibilidad de clasificar a individuos como falsos negativos, los que podrían propagar la enfermedad. Diversos institutos de investigación en todo el mundo, asociados con laboratorios de salud pública, son capaces de implementar tecnologías de detección basadas en la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés), y pruebas serológicas basadas en la detección de las inmunoglobulinas específicas de cepas de coronavirus para emitir diagnósticos precisos y confiables. En todos estos casos, las muestras virales de pacientes infectados son la única fuente que se tiene para establecer, controlar ensayos y validar protocolos que son compartidos con la comunidad internacional.

Si bien los exámenes de laboratorio son determinantes para el diagnóstico de la enfermedad, no menos relevante es realizar una buena toma de muestra al paciente, procedimiento que contribuirá a la conservación de la muestra y la fiabilidad del resultado final. En este sentido, los errores de diagnóstico como consecuencia de incorrectos procedimientos preanalíticos pueden ocurrir en los laboratorios clínicos, sobre todo cuando el personal está sometido a entregar resultados bajo alta presión laboral, tal como ocurre en los laboratorios en todo el mundo debido al crecimiento exponencial de casos positivos a SARS-CoV-2 [7].

El presente trabajo muestra una breve introducción sobre la estructura, la filogenética y la respuesta inmune del hospedero contra los coronavirus, información necesaria para diseñar y validar diversas técnicas de diagnóstico para la COVID-19. Adicionalmente, hace referencia a temas relacionados con la toma y manejo de la muestra, aspectos no menos relevantes de la etapa preanalítica del diagnóstico.

FAMILIA DE LOS CORONAVIRUS

Estructura de los coronavirus

Los coronavirus son una familia de virus que constan de una envoltura proteica esférica, con un tamaño que varía entre 80 y 120 nm. Su información genética está codificada en una cadena simple de ARN (ssRNA, por sus siglas en inglés) que mide, según el género, de 26,2 a 31,7 kb. Su genoma está compuesto por seis a diez marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés). El primer ORF ocupa los dos tercios de todo el genoma viral y codifica la proteína ARN dependiente de ARN polimerasa (RdRp), mientras que el último tercio solo tiene genes de proteínas estructurales. La cubierta viral incluye tres proteínas: la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de espiga (S). Las dos primeras se encargan del ensamblaje viral, mientras que la S, que presenta un dominio de unión al receptor celular, es la encargada de liberar el genoma viral dentro de la célula que va a ser infectada. Adicionalmente, presenta una proteína que está asociada al ARN viral (proteína del nucleocápside-N) y muchos miembros de esta familia viral también expresan la proteína hemaglutinina esterasa (HE) [8,9].

El ingreso del virus depende de la interacción entre el vibrión y la célula huésped. La infección es iniciada por la unión de la proteína S con diversas proteínas específicas en la superficie celular (Neu 5,9 Ac2, CEACAM1, entre otras) aunque la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2, por sus siglas en inglés) resulta ser especialmente relevante. Después, los virus envueltos fusionan su envoltura con la membrana de la célula huésped para liberar su nucleocápside, lo que muestra el doble papel de la proteína S: mediar en la unión y la fusión de membranas [10-12].

Filogenética de los coronavirus

En la familia de coronavirus se incluyen los géneros *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los cuatro son considerados como reservorios naturales y vectores de una variedad de coronavirus. Estos virus han cruzado las barreras de las especies para infectar a muchos otros tipos diferentes de animales, incluidos aviares y roedores. De estos géneros, el que tiene mayor capacidad de infectar humanos es el *Betacoronavirus* conformado por coronavirus detectados en mamíferos como bovinos, equinos, porcinos, caninos, murinos, murciélagos y humanos [13].

En este año, el género fue ampliado debido al continuo brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, donde se estudiaron varias familias con diversos síntomas asociados a la enfermedad, como fiebre, malestar en los tractos respiratorios superior e inferior, diarrea, linfopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de proteína C reactiva y de lactato deshidrogenasa, sin presentar ninguna infección bacteriana. Debido a la falta de una respuesta, se realizaron exámenes radiológicos que mostraron opacidades pulmonares descritas como "vidrio esmerilado". Al realizar el ensayo de los 5 genes proteicos expresados por los coronavirus se decidió amplificar, por RT-PCR, los genes que codifican las proteínas RdRp y S, y luego efectuar su secuenciamiento. Se identificó así un nuevo tipo de coronavirus, muy cercano al Rhinolophus murciélago virus, al que denominaron inicialmente *2019-nCoV*, hoy conocido como SARS-CoV-2 [14].

Respecto a su secuencia genética, el SARS-CoV-2 comparte una homología del 88 % con dos coronavirus aislados de murciélagos que pertenecen a este mismo género. También se identificó una homología del 79 % con el virus SARS-CoV y un 50 % con el virus *Human MERS-CoV*. Esta diferencia con el SARS-CoV sirvió para incluir a esta especie como un nuevo miembro del género *Betacoronavirus*. El secuenciamiento genómico del gen de la proteína S del nuevo coronavirus muestra que contiene más nucleótidos que el gen de las especies Rousettus murciélago coronavirus HKU4, que el SARS-CoV y el MERS-CoV. Sin embargo, esta proteína también utiliza a la ACE-2 como uno de los receptores que media su ingreso a la célula [12-14].

ENSAYOS MOLECULARES EN EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

El examen molecular que se está empleando en todo el mundo para la detección directa de la infección con el SARS-CoV-2 es la prueba de RT-PCR sobre los genes expresados por este virus. Liu et al. analizaron, por medio de RT-PCR, la expresión génica de los fragmentos del SARS-CoV-2 a partir de muestras de esputo, lavado broncoalveolar e hisopado del tracto respiratorio provenientes de 4880 pacientes con síntomas de infección respiratoria o contacto cercano con el virus en el hospital de Wuhan. Se realizó el secuenciamiento del fragmento génico ORF1ab y de un fragmento de la proteína de la nucleocápside (NP). Para un diagnostico confirmatorio, los autores consideraron como pacientes SARS-CoV positivos a los que presentaron ambos fragmentos génicos. Para el esputo, el fragmento NP fue expresado en el 49,12 % de pacientes mientras que el fragmento ORF1ab en el 50,88 %, y el porcentaje de pacientes que expresaron ambos fragmentos fue del 49,12 %. En el lavado broncoalveolar, el fragmento NP fue expresado en el 80 % de pacientes, mientras que el fragmento ORF1ab en el 100 %, y el porcentaje de pacientes que expresaron ambos fragmentos fue del 80 %. En el caso del hisopado del tracto respiratorio, el fragmento NP fue expresado en el 39,8 % de pacientes, mientras que el fragmento ORF1ab en el 40,98 %, y el 38,42 % de los pacientes expresaron ambos fragmentos. De estos resultados, encontraron que los pacientes más expuestos son los adultos mayores de 70 años con el 61,81 % de incidencia. Por otro lado, un grupo de pacientes tuvieron alguna sintomatología asociada al coronavirus, pero fueron descartados ya que su resultado salió negativo, lo que mostró la eficacia de esta técnica en la identificación del SARS-CoV-2 [15].

Corman et al. propusieron una prueba diagnóstica que discrimina 2019-nCoV de SARS-CoV, mediante el secuenciamiento de 297 muestras clínicas que contienen todo el espectro de virus respiratorios humanos. Para esto se diseñaron cebadores para el secuenciamiento génico de los siguientes fragmentos: 1) ORF1ab-gen RdRp en la posición 15361-15460 nts; 2) gen de la proteína E, posición 26141-26253 nts, y 3) gen de la proteína N posición 28555-28682 nts. Los cebadores fueron diseñados en base al secuenciamiento de la primera muestra obtenida en la provincia de Wuhan en diciembre de 2019 (NM908947 Wuhan-Hu-1) y de otras muestras virales (NC-004718 SARS-CoV). Se demostró que estos cebadores diseñados se acoplan a varias especies SARS-CoV, lo que indica que todas las muestras SARS son *Betacoronavirus*. Por otro lado, decidieron alinear las secuencias génicas de todas las muestras analizadas: 1) las muestras de la ciudad de Wuhan nombrada como BetaCoV/Wuhan/PBCAMS-WH-01/2019/EPI_ISL_402123; 2) Bat SARS CoV (murciélago) nombrado para el ensayo como bat-SL-CoVZC45 (número de acceso GenBank MG772933), así como 3) el miembro más distante dentro del CoV de murciélago relacionado con el SARS detectado en Bulgaria, el Bat coronavirus BM48-31/BGR/2008 (número de acceso de GenBank NC_014470). No se encontraron diferencias en la secuencia nucleotídica para la proteína E, pero sí en los genes RdRp y N, lo que muestra que existen diferencias en la secuencia nucleotídica en los virus SARS, lo que sirve como una prueba de diferenciación de una especie viral frente a otra [16].

Hace algunos años se diseñaron cebadores de los fragmentos localizados en ORF1ab (gen de la proteína 1A posición 11197-11280 nts, gen RdRpSeq posición 15049-15290 nts, ORF1b posición 18266-18347 nts), del gen de la proteína E (upE posición 27458-27550 nts) y, finalmente, del fragmento NSeq posición 29549 a29860 nts para determinar diferencias entre las distintas cepas de coronavirus humano (hCoV-EMC). El secuenciamiento mostró homología en todos los genes, excepto en las secuencias RdRpSeq y Nseq en las que se observan diferentes polimorfismos (inserción/deleción) a lo largo del gen, lo que indica que solo el análisis de estos genes (RdRpSeq y Nseq) es suficiente para diferenciar diversas cepas de coronavirus. En consecuencia, es necesario estandarizar protocolos en el diseño de cebadores que detecten diferencias entre las secuencias con el fin de diferenciar un coronavirus de otro [17].

Protocolos estandarizados y precisión en el diagnóstico molecular

Según la OMS, en el caso del SARS-CoV-2, la detección del gen de la proteína E se emplea como primera prueba confirmatoria, seguida de la expresión del gen RdRp. La expresión del gen N solo se usa si se requiriese un ensayo confirmatorio adicional. Para los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), la primera prueba confirmatoria sería la expresión y secuenciamiento del gen N diseñado para la detección universal de los coronavirus SARS y del SARS-CoV-2, para lo cual se utilizan dos cebadores diferentes [18] (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación del ensayo de diagnóstico molecular por RT-PCR realizado por la OMS y por los CDC para diagnosticar el SARS-CoV-2

Ensayo	Gen	Alcance	Límite inferior detectable	Muestras	Condiciones de almacenamiento
OMS	E	Primer ensayo	3,9 copias x reacción	Hisopo nasofaríngeo y orofaríngeo o muestras de tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado endotraqueal y/o lavado broncoalveolar)	≤5 días (2 a 8 °C)
	RdRp	1.er ensayo confirmatorio	3,6 copias x reacción		>5 días (≤70 °C; hielo seco)
	N	2.do ensayo confirmatorio	N/A		
CDC	N1/2/3	Ensayo combinado	1,0-3,2 copias/µL	Hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, esputo, aspirados del tracto respiratorio inferior, lavado broncoalveolar y lavado nasofaríngeo o aspirado nasal	≤4 días (4 °C)
	RNase P	Ensayo control	N/A		>4 días (≤70 °C)

E: gen de envoltura
N: gen del nucleocápside
RdRp: RNA dependiente de la RNA polimerasa
RNase P: gen humano RNase P
Traducido de Lipi et al., 2020

Los diagnósticos muchas veces no son certeros y no es a causa del protocolo de ensayo o por el personal técnico, sino porque dependen de la carga viral y de si el paciente ha recibido o no tratamiento. Ai et al. realizaron repetidas pruebas en tomografías computarizadas seguidas de RT-PCR a 1014 pacientes con COVID-19 en Wuhan, China. En estas pruebas se analizó la conversión dinámica de los resultados de RT-PCR (negativo a positivo, positivo a negativo, respectivamente) así como las tomografías computarizadas (TC) del tórax de cada paciente. En un primer momento, el 59 % tuvo resultados positivos de RT-PCR y 88 % tuvo TC de tórax positiva, este último con una sensibilidad del 97 %. De los 415 pacientes negativos de RT-PCR, el 75 % fueron positivos en la TC de tórax y considerados como pacientes que iban a desarrollar la enfermedad. Por otro lado, mediante los ensayos seriales de RT-PCR y tomografías computarizadas, se observó que el tiempo de intervalo medio entre los resultados iniciales negativos de RT-PCR fue de 5,1 ± 1,5 días; mientras que el resultado inicial positivo a posterior negativo de RT-PCR fue de 6,9 ± 2,3 días. Además, si los pacientes mostraron mejoría en las tomografías computarizadas de tórax, los resultados de RT-PCR se volverían negativos. Lo anterior reafirma que los ensayos de RT-PCR deben ser acompañados de una tomografía computarizada, ya que durante la hospitalización resultados negativos se convirtieron gradualmente en positivos, y estos en negativos según el tratamiento de los pacientes [19]. Ya que RT-PCR puede producir resultados falsos negativos en la etapa inicial de la infección, se sugiere que los pacientes negativos a RT-PCR, con evidencias imagenológicas de alteraciones pulmonares, deben ser aislados y, posteriormente, repetir el ensayo molecular [20].

La sensibilidad analítica de la RT-PCR se ve influida por la baja carga viral en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, lo que ocurre, fundamentalmente, en dos momentos: 1) la fase inicial de la infección, cuando el paciente todavía es completamente asintomático o solo levemente sintomático, y 2) cuando la infección por SARS-CoV-2 es controlada por el sistema inmune, y los

síntomas se alivian, con la consecuente eliminación de virus aún persistentes. Otro problema es la aparición de mutaciones que son atribuibles a las ARN polimerasas dependientes de ARN propensas a errores de coronavirus. Shen et al. realizaron el secuenciamiento del transcriptoma del lavado broncoalveolar de pacientes con SARS-CoV-2. Este análisis mostró variantes intrahospitalarias en los pacientes infectados con SARS-CoV-2. La distribución de las variantes génicas es similar en las poblaciones infectadas. Sin embargo, se observaron cuatro variantes virales intraindividuales en forma de polimorfismo [21].

Hasta el momento, no se ha confirmado si la trasmisión de persona a persona induce a la variación en las secuencias genéticas del SARS-CoV-2, pero tampoco hay evidencias que la nieguen. Si ocurriera, la evolución *in vivo* después de la infección puede afectar su virulencia, infectividad y transmisibilidad, por lo que es necesario fortalecer la vigilancia. Si a estos problemas se le agregan los causados por las inadecuadas prácticas durante la obtención y manipulación de la muestra, el no escoger adecuadamente la ventana viral (por ejemplo, obtener la muestra cuando el paciente está en tratamiento), utilizar cebadores mal sintetizados, o no saber interpretar los perfiles de expresión génica, se corren grandes riesgos para obtener un diagnóstico certero [19].

ENSAYOS SEROLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19

En la respuesta inmune antiviral contra los virus que afectan el tracto respiratorio, incluido el SARS-CoV-2, se involucran componentes moleculares y celulares del sistema innato y adquirido. Estos incluyen mediadores moleculares como los interferones tipo I y los anticuerpos IgA, IgM e IgG, así como neutrófilos, macrófagos y linfocitos con actividad citotóxica sobre las células infectadas, como los asesinos naturales y los T CD8+. Adicionalmente, las células dendríticas y los linfocitos auxiliadores T CD4+ son muy relevantes en la activación de la respuesta inmune efectiva. Específicamente, la secreción de anticuerpos es un indicador muy relevante y simple de detectar que refleja la respuesta inmune frente a los antígenos virales [22,23].

Las pruebas rápidas serológicas son exámenes inmunocromatográficos o de inmunoensayo de flujo lateral, sencillos y muy fáciles de realizar que detectan, en un solo paso, los anticuerpos contra el virus. Para estas pruebas se puede utilizar muestras de suero, plasma o sangre total. Estas pruebas rápidas son complementarias y no sustituyen la detección del material genético viral por RT-PCR. En este sentido, una de las limitaciones del diagnóstico basado en la detección de inmunoglobulinas específicas a un determinado antígeno es la dificultad de conocer con certeza cuándo estas inmunoglobulinas aparecen en las muestras sanguíneas, lo que podría conducir a formular un diagnóstico falso negativo. Incluso, Dong et al. plantean que es tan compleja la sintomatología del perfil de COVID-19, que las pruebas serológicas de IgG e IgM especificas a SARS-CoV-2 no deben utilizarse como diagnóstico definitivo, sino que siempre es necesario el análisis molecular genético [24].

Recientemente, Zhao et al. demostraron que en pacientes infectados con SARS-CoV-2 la presencia de anticuerpos IgM e IgG fue menor al 40 % dentro de la primera semana desde el inicio de la infección y aumentó rápidamente hasta el 100 % para el día 15 (presencia de IgM e IgG en el 94,3 % y el 79,8 % de los casos, respectivamente). En contraste, la detección del ARN disminuyó de 66,7 % en las muestras recolectadas antes del día 7 al 45,5 % durante los días 15-39. Es interesante observar que la combinación de detecciones de ARN y anticuerpos mejoró significativamente la sensibilidad del diagnóstico de la enfermedad COVID-19, incluso en la fase temprana de la infección. Este estudio evidenció que la respuesta aguda de anticuerpos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 es muy similar a otras infecciones virales agudas. Demostró, además, que las pruebas serológicas pueden contribuir a lograr un diagnóstico oportuno, y que la detección de anticuerpos totales es mucho más sensible que IgM e IgG para detectar la infección [25].

BUENAS PRÁCTICAS EN LA OBTENCIÓN Y MANEJO DE LAS MUESTRAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19

La bioseguridad es un aspecto muy importante que se debe considerar durante la toma y el manejo de la muestra requerida para el diagnóstico de la enfermedad COVID-19. La OMS recomienda el nivel 2 para realizar las pruebas de diagnóstico. El personal de laboratorio debe tener entrenamiento específico en el manejo de agentes patógenos, bajo la supervisión directa de un investigador competente, según las normas de bioseguridad de cada laboratorio.

Se ha considerado que las muestras del tracto respiratorio superior aumentan la sensibilidad de las pruebas moleculares, además de ser más fáciles de obtener. Para la toma de muestra, la OMS recomienda que el material se colecte con un hisopo de punta sintética (por ejemplo, nailon o dacrón) y un eje de aluminio o plástico. El procedimiento recomendado para recoger una muestra nasofaríngea de calidad implica insertar el hisopo y frotar en la fosa nasal paralela al paladar, manteniendo el hisopo en su lugar durante unos segundos para permitir la secreción y la absorción. Inmediatamente después se coloca el hisopo en un tubo estéril que contiene 2-3 ml de medio de transporte viral. El procedimiento para recolectar muestras de la orofaringe (por ejemplo, garganta) implica frotar la faringe posterior, evitando la lengua e, inmediatamente, colocar el hisopo en otro tubo

estéril separado que también contiene 2–3 ml de medios de transporte virales. Está demostrado que el uso incorrecto de los hisopos, la absorción inapropiada de material de diagnóstico y la inserción en viales inadecuados pueden causar errores de diagnóstico [26,27].

Los errores preanalíticos en los estudios pueden ocurrir por falta de identificación o identificación errónea de la muestra, la colección inadecuada o la cantidad insuficiente de la muestra por analizar, las condiciones imprecisas de transporte y almacenamiento de la muestra (exposición a lesiones, cadena de frío poco confiable, tiempo de transporte prolongado) y la presencia de sustancias interferentes (por ejemplo, liberación de componentes celulares que pueden interferir en el ensayo debido a la congelación de sangre entera, uso de aditivos inapropiados) [28,29]. La viabilidad de la muestra es responsabilidad del personal que la recoge y que debe asegurar la cadena de custodia hasta que dicha muestra llega al laboratorio. Cuando el laboratorio que realiza el diagnóstico no es el responsable del proceso de toma de la muestra, deberá solicitar toda la información importante para el manejo, embalaje y condiciones de transporte de la muestra. Además, se debe contar con todos los datos relevantes que permitan la correcta identificación de la muestra (nombre y apellidos del usuario o código, fecha de nacimiento, tipo de muestra que se envía y fecha de recolección). Estos y otros detalles respecto al manejo de las muestras de pacientes se han protocolizado debido a su importancia en la condición pandémica actual [30].

CONCLUSIONES

Los protocolos de seguridad para la obtención, traslado, manejo y utilización de la muestra son de suma importancia para proporcionar resultados precisos e interpretables. Complementar las fortalezas de pruebas moleculares que permiten la detección específica del SARS-CoV-2 con ensayos inmunológicos que valoran la respuesta inmune del hospedero será crucial para el diagnóstico certero, y a tiempo, de los pacientes. Adicionalmente, estas mismas técnicas ofrecen alternativas para la determinación de marcadores moleculares con valor pronóstico, los que serán especialmente valiosos para diferenciar el manejo de los pacientes menores de 60 años sin comorbilidades preexistentes.

Contribución de los autores: Priscilia Aguilar, Yanina Enrique: redacción, revisión bibliográfica y edición. Carlos Quiróz y Edward Valencia: revisión bibliográfica. Joel de León: edición final. Arturo Pareja: edición, revisión final y coordinación general.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (*2019-nCoV*)-Situation reports. 2020. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
2. GenBank. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank. 2020.
3. Li C, Yang Y, Ren L. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. Infect Genet Evol. 2020; 82: 104285.
4. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus *2019-nCoV*. J Med Virol. 2020; 92(4): 433-40.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020; 395(10224): 565-74.
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying *2019-nCoV* and naming it *SARS-CoV-2*. Nat Microbiol 2020; 5(2020): 536-44.
7. Lippi G, Plebani M, Graber ML. Building a bridge to safe diagnosis in health care: the role of the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med. 2016; 54: 1-3.
8. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003; 349(25): 2431-41.
9. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS- CoV-2 and discovery of potential drogs by computational methods. Acta Pharm Sin B. 2020.
10. Enjuanes L, Almazan F, Sola I, Zuniga S. Biochemical aspects of coronavirus replication and virus-host interaction. Annu Rev Microbiol. 2006; 60: 211-30.
11. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses. 2012; 4: 1011-33.
12. Walls AC, Park Y, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the *SARS-CoV-2* spike glycoprotein. Cell. 2020.
13. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395(10223): 514-23.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798): 270-3.
15. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of *SARS-CoV-2* infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin Chim Acta. 2020; 505: 172-5.
16. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu D, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (*2019-nCoV*) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020; 25(3): 2000045.
17. Corman VM, Müller MA, Costabel U, Timm J, Binger T, Meyer B, et al. Assays for laboratory confirmation of Novel human Coronavirus (*hCoV-EMC*) Infections. Euro Surveill. 2012; 17(49).
18. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med. 2020.
19. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID19) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020: 200642.
20. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?. Eur J Radiol. 2020; 126: 108961.

21. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of *SARS-CoV-2* in coronavirus disease 2019 patients. Clin Infect Dis. 2020.
22. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38(1): 1-9.
23. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et.al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020; 92(4): 424-32.
24. Dong X, Cao Y, Lu X, Zhang J, Du H, Yan Y, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy. 2020.
25. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to *SARS-CoV-2* in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020.
26. Irving SA, Vandermause MF, Shay DK, Belongia EA. Comparison of nasal and nasopharyngeal swabs for influenza detection in adults. Clin Med Res. 2012; 10: 215-8.
27. Spencer S, Gaglani M, Naleway A, Reynolds S, Ball S, Bozeman S, et al. Consistency of influenza a virus detection test results across respiratory specimen collection methods using real-time reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol. 2013; 51: 3880-2.
28. Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. Clin Microbiol Rev. 2006; 19: 165-256.
29. Van Zyl G, Maritz J, Newman H, Preiser W. Lessons in diagnostic virology: expected and unexpected sources of error. Rev Med Virol. 2019; 29: e2052.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Guidelines for Clinical Specimens. 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html

Correspondencia:
Priscilia Aguilar Ramírez
Teléfono: 365 2300 (anexo 147)
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, La Molina.
Lima, Perú. Correo electrónico: paguilarr1@usmp.pe

Recibido: 1 de abril de 2020.
Evaluado: 3 de abril de 2020.
Aprobado: 15 de abril de 2020.

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

ORCID iDs
Joel De León Delgado https://orcid.org/0000-0002-3664-8023
Arturo Pareja Cruz https://orcid.org/0000-0002-5988-5515
Yanina Enriquez Valencia https://orcid.org/0000-0002-8501-0915
Carlos Quiroz Carrillo https://orcid.org/0000-0002-4821-9496
Edward Valencia Ayala https://orcid.org/0000-0002-5318-5526

VERITAS LIBERABIT VOS

USMP

UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES