

R
M
H

**Revista
Médica
Hereditiana**

E-ISSN: 1729-214X



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Volumen 36, número 1
Enero - marzo 2025

REVISTA MÉDICA HEREDIANA

Volumen 36, número 1

Enero-marzo de 2025

EQUIPO EDITORIAL

EDITOR EN JEFE (EDITOR IN CHIEF)

Juan Miyahira Arakaki |  0000-0002-8626-7325

Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

EDITORES ASOCIADOS (ASSOCIATE EDITORS)

Armando Calvo Quiroz |  0009-0004-5625-8809

Servicio de Reumatología, Dpto. de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Juan Echevarría Zárate |  0000-0002-2403-5414

Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Franco León Jimenez |  0000-0002-9418-3236

Médico Internista Hospital de la amistad Perú-Corea Santa Rosa II-2 de Piura. Piura, Perú.

Universidad César Vallejo - Filial Trujillo.

Theresa Ochoa Woodell |  0000-0002-3227-3906

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Larissa Otero Vegas |  0000-0002-8348-4340

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Carlos Seas Ramos |  0000-0001-7067-9141

Dpto. de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas Hospital Nacional Cayetano Heredia. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Luis Manuel Valdez Fernandez-Baca |  0000-0002-4396-5676

Clínica Angloamericana. Lima, Perú.

EDITOR DE SECCIÓN CONVERSATORIO CLÍNICO (CLINICAL CONVERSATION EDITOR)

Sergio Vásquez Kunze |  0000-0002-8482-0393

Dpto. de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

EDITORES ASISTENTES (ASSISTANT EDITORS)

Renzo José Calderón Anyosa |  0000-0003-4840-2191

University of Toronto-Post Doctoral Fellow.

Carlos Orellano Tuesta |  0000-0002-3666-8753

Servicio de Psiquiatría. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Andrea Rivas Nieto |  0000-0002-7190-2111

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

COMITÉ EDITORIAL (EDITORIAL BOARD)

Graciela S. Alarcón

Emeritus Professor of Epidemiology, The University of Alabama at Birmingham. Birmingham, Alabama, USA.

Renato D. Alarcón

Distinguished Emeritus Professor, former Chief Mood Disorders Unit, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA.
Cátedra Honorario Delgado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Eduardo Barboza

Profesor Emérito. Cátedra Víctor Baracco Gandolfo, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Eduardo Gotuzzo

Profesor Emérito. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Elmer Alejandro Llanos-Cuentas

Emeritus professor. Unit of Leishmaniasis and Malaria. Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Jack Ludmir

Temple University Health System: Philadelphia, Pennsylvania, USA.
Thomas Jefferson University: Philadelphia, PA, USA.

Jaime Miranda

Head of School. Sydney School of Public Health. Faculty of Medicine and Health. The University of Sydney. Sydney. Australia

Eduardo Saponara

Voluntary Faculty. Assistant Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York. USA.

COMITÉ CONSULTIVO (ADVISORY COMMITTEE)

José F. Bernardo MD, MPH, FASN

University of Pittsburgh School of Medicine

Italo Biaggioni, MD

Vanderbilt University Medical Center.

Francisco Bravo Puccio MD

Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Ezra Burstein MD, PhD

UT Southwestern Medical Center. Dallas, Texas. USA.

Ricardo Carhuapoma, MD, FAHA, FANA

Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland. USA.

Martin Casapia MD

Universidad Nacional de la Amazonia Peruana. Hospital Regional de Loreto. Loreto, Perú.

Jose A. Castro-Rodriguez, MD. PhD. ATSF

Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Franco R. D'Alessio, MD

Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, Maryland. USA.

Jorge Diaz Herrera MD

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

Americo E. Esquibies, MD, MBA, MPH

Warren Alpert School of Medicine of Brown University. Providence, Rhode Island.

Elizabeth Estrada, MD

Children's National Hospital. Clinical Professor of Pediatrics. George Washington University. Washington DC. USA.

Santiago Felipe Gallo Merino MD FACC

Servicio de Cirugía Endovascular y Cardiovascular del Hospital Italiano de Asunción-Paraguay. Asunción, Paraguay.

Hugo García MD

Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Alejandro García-Revilla MD, FACC, FSCAI

Heart and Vascular Institute. Santa Barbara Cottage Hospital. Santa Barbara, California. USA.

César Arturo Gutiérrez Villafuerte MD

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

Erasmio Huertas Tachino MD

Instituto Nacional Materno Perinatal. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina de San Fernando. Lima, Perú.

Luis Javier Jara Quezada MD

División de Reumatología. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra". Ciudad de México, México.

Mauricio La Rosa de los Ríos MD

University of Texas Medical Branch

Ciro Maguiña Vargas MD

Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Luis S. Marsano MD, FAASLD, FAGA, FACC, FASGE

University of Louisville.

Federico Martínez MD

San Ignacio University, Miami, Florida. USA.

Luz María Moyano MD, PhD

Universidad Nacional de Tumbes. Perú.

Juan L. Peschiera MD, FACC

Cincinnati Ohio. USA.

Luis E. Raez, MD, FACP

Florida International University (FIU). Florida. USA.
Martin Rodriguez, MD, FACP, FIDSA
University of Alabama at Birmingham. USA.

Raul Rudoy MD MPH

Profesor Emérito Departamento de Pediatría. Escuela de Medicina. University of Hawaii. USA.

Herbert Stegemann MD

Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Claudia Maria Teresa Ugarte Taboada MD

Universidad Continental. Huancayo, Perú.

Luis Varela Pinedo MD

Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Juan Carlos Q. Velez MD

Department of Nephrology, Ochsner Health. New Orleans, Louisiana, USA.

Walter Ricardo Ventura Laveriano MD

Medicina y Cirugía Fetal. Clínica Angloamericana. Medicina Fetal Perú. Instituto de Diagnóstico Prenatal y Cirugía Fetal. Lima, Perú.

Eugenio Villar-Montesinos, MD, MSc CHDC

Counsellor, National Health Council, Peru. Former Coordinator, Social Determinants of Health team, WHO/Geneva. Former National Director, Office of International Cooperation Ministry of health Perú.

Jorge Ybaseta Medina MD

Facultad de Medicina. Universidad Nacional San Luis Gonzaga. Ica, Perú.

ADMINISTRACIÓN, EDICIÓN Y REDACCIÓN

Martha Iriarte Coronado

Coordinación editorial

Oficina de Publicaciones Científicas**Roxana Bada Céspedes**

Coordinadora

Jorge Luis Valer

Diagramación

La Revista Médica Herediana (RMH) de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia es una publicación científica de periodicidad trimestral, arbitrada por pares y de acceso abierto, cuyo objetivo es la difusión de trabajos originales e inéditos que contribuyan al conocimiento de las ciencias biomédicas, en especial de la Medicina clínica, de la Salud Pública y de la educación médica, realizados a nivel nacional e internacional.

Ninguna publicación, nacional o extranjera, podrá reproducir ni traducir los artículos o los resúmenes publicados en la RMH sin previa autorización escrita del editor.

Ni la revista, ni la Facultad de Medicina ni la Universidad asumen responsabilidad alguna por los puntos de vista expresados por los autores. La revista no publicará propaganda comercial. Los nombres de equipos, materiales o productos médicos o farmacéuticos que eventualmente se puedan mencionar, no implican recomendación para su uso. Los medicamentos sólo se mencionan con su nombre genérico.

La revista está indizada en: Scopus, EMBASE, DOAJ, SciELO, LILACS, REDALYC, LATINDEX, REDIB, Sherpa Romeo y otras.

Las instrucciones para los autores se encuentran en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/about/submissions>

ISSN versión electrónica: 1729-214X

La RMH se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Revista Médica Herediana**Universidad Peruana Cayetano Heredia**

Av. Honorio Delgado 430. Urb. Ingeniería. San Martín de Porres. Lima, Perú.

Código Postal: 15101

URL: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/>

famed.revista.medica@oficinas-upch.pe

EDITORIAL / EDITORIAL

Uso de tecnologías asistidas por inteligencia artificial en la publicación científica

Use of artificial intelligence-assisted technologies in scientific publishing

Miyahira J

3

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Simulación de alta fidelidad en sepsis y choque séptico para estudiantes de medicina de una universidad privada en Lima, Perú

High-fidelity simulation in sepsis and septic shock for medical students of a private university in Lima, Peru

Mas G, Tafur K, Fernandez D.

6

Patrones de consumo de alcohol y adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con VIH

Patterns of Alcohol consumption patterns and Adherence to Antiretroviral Treatment in HIV-infected patients

Musayón-Oblitas Y, Cárcamo C, Gimbel S, Echevarría J, Graña A.

16

Myths and beliefs about diabetic foot: A cultural study in outpatients with type 2 diabetes at the Hospital Regional de Lambayeque

Mitos y creencias sobre el pie diabético: Un estudio cultural en pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 del Hospital Regional de Lambayeque

Córdova ET, Loayza-Enríquez BK, León FE.

26

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Neurotoxicidad inducida por Metronidazol: Reporte de caso

Metronidazole-induced Neurotoxicity: Case Report

Cámara-Reyes RR, Díaz-Carrión EG.

37

Fascitis necrotizante hemifacial y cervical. Reporte de caso

Cervical and hemifacial necrotizing fasciitis. Case report

Pampin-López F, Córdova-González P, Bustos-Ponce A, Salvador-Banda I, Henríquez-Avenidaño A, Soto-Donoso F.

43

Neumotórax y neumomediastino espontáneo asociado a neumonía grave por COVID-19.

Reporte de caso

Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum associated with severe COVID-19 pneumonia.

A case report

Azañero-Haro J, Chambi L, Soto A.

50

IMÁGENES EN MEDICINA / IMAGES IN MEDICINE

Tuberculosis, patrón tomográfico

CT scan patterns of tuberculosis

Quiroga-López IB, Ruiz-Reyes D.

57

REVISIÓN DE TEMAS / REVIEW

Evaluación del ADN circulante tumoral en cáncer de mama

Evaluation of Circulating Tumor DNA in Breast Cancer

Castañeda CA, Castillo M, Quiroz-Gil X, Granda-Oblitas A, Enciso J.

59

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL DISCUSSION

Gran Ronda de Medicina Interna y Especialidades del Hospital Nacional Cayetano Heredia

Grand Rounds of Internal Medicine and Specialties at the Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Caso clínico 1-2025. Varón de 40 años con Fiebre y úlceras ileo-colónicas

Clinical Case 1-2025: A 35-Year-Old Man with Fever and Ileocolonic Ulcers

Vásquez S, Soto L, Sante G, Zenteno R.

71

CARTAS AL EDITOR / LETTERS**Uso de tecnología asistida en dermatología: Consideraciones importantes****Use of assisted technology in dermatology: Points to keep in mind***Serna-Trejos JS, Ledesma-Ruiz LM, Madroñero-Lenis JR, Mera-Banguero LM.***80**

Necesidades de aprendizaje de habilidades en ultrasonografía en pregrado de medicina**Learning needs for ultrasound skills in undergraduate medicine***Guillén-López OB.***82**

Ferritina y hemoglobina neonatal: ¿Es necesaria la toma de muestras directa?**Ferritin and Neonatal Hemoglobin: Is Direct Sampling Necessary?***Tasayco KJ, Díaz J, Aquije M.***85**

Réplica a la carta al editor: Ferritina y hemoglobina neonatal: ¿Es necesaria la toma de muestras directa?**Reply to the letter: Ferritin and Neonatal Hemoglobin: Is Direct Sampling Necessary?***Cabello EA.***87**

Síndrome de la clase económica: ¿Puede la hipoxia hipobárica ser la causa?**Economic class syndrome: Can hypobaric hypoxia be the cause?***Vélez-Páez JL, Rueda-Barragán F.***89**

Evaluación de la concordancia entre fórmulas de cálculo de superficie corporal según el índice de masa corporal: análisis basado en la encuesta nacional de salud (ENDES) 2023**Evaluation of the concordance between Body Surface Area calculation formulas based on Body Mass Index: analysis based on the Encuesta Nacional de Salud (ENDES) 2023***Pichardo-Rodríguez R, Córdova-Cueva L, Bracamonte-Hernández JJ, Ruiz-Franco O, Munayco-Guillén F.***92**

Influenza y mortalidad en adultos mayores: Un llamado a la acción sanitaria**Influenza and mortality in older adults: A call to health action***Medina CA, Paiva ADC, Luhmann KE, Guillermo MCE, Chumbimune AB, Zamudio CE, Gotuzzo JE, Grupo de Estudios PISAAC***95**

Uso de tecnologías asistidas por inteligencia artificial en la publicación científica

Use of artificial intelligence-assisted technologies in scientific publishing

Juan Miyahira^{1,a; 2,b} 

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

² Revista Médica Herediana

^a Profesor principal

^b Editor en jefe

Citar como:

Miyahira J. Uso de tecnologías asistidas por inteligencia artificial en la publicación científica. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 3-5. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.6386

Recibido:

Aceptado:

Correspondencia:

juan.miyahira@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© El autor

© Revista Médica Herediana

A la fecha, no existe una definición estándar de la inteligencia artificial (IA) y de lo que realmente implica. La Comisión Europea ⁽¹⁾ después de revisar 55 documentos (29 informes institucionales y sobre políticas de IA, 23 publicaciones de investigación relevantes y 3 informes de mercado) definió IA como “*sistemas de software (y posiblemente también de hardware) diseñados por humanos que, dado un objetivo complejo, actúan en la dimensión física o digital percibiendo su entorno mediante la adquisición de datos, interpretando los datos recopilados, estructurados o no estructurados, razonando sobre el conocimiento o procesando la información derivada de estos datos y decidiendo las mejores acciones para lograr el objetivo.*”, es decir, sistemas que puedan realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana. Además, menciona que “*los sistemas de IA pueden usar reglas simbólicas o aprender un modelo numérico, y también pueden adaptar su comportamiento analizando cómo sus acciones previas afectan al entorno.*” ⁽¹⁾

La IA ha mostrado ser competente y útil en varios ámbitos; uno de ellos es la redacción científica. Puede ayudar a escribir artículos, resúmenes, búsquedas bibliográficas, a resumir datos o información, sugerir estructura, referencias y títulos, hacer revisiones gramaticales, entre otros ⁽²⁾. También en la detección de plagio, detectando similitudes, parafraseo en forma rápida y eficiente.

A pesar de todos los beneficios que han mostrado los programas basados en IA, hay inquietudes sobre lo que podría ocurrir con su uso inadecuado. En una revisión sistemática sobre el uso de ChatGPT en 60 registros en idioma inglés, se encontró que “*en 58 (96,7%) había alguna inquietud sobre aspectos éticos, de autoría, de transparencia y aspectos legales, riesgo de sesgo o plagio, falta de originalidad, contenido inexacto con riesgo de alucinación, conocimiento limitado, citas incorrectas, problemas de ciberseguridad y riesgo de infodemia.*” ⁽³⁾

En consecuencia, surgen algunas interrogantes sobre autoría, originalidad y transparencia de la investigación y publicación. Al respecto, el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y la World Association of Medical Editors (WAME) han elaborado recomendaciones que es necesario que los investigadores (autores), editores y revisores conozcan.

La recomendación 1 de la WAME es “Los “chatbots” no pueden ser autores”⁽⁴⁾. Los “chatbots” no cumplen los criterios de autoría del ICMJE, en particular el de poder dar “la aprobación final de la versión que se publicará” y “ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente”⁽⁴⁾. El ICMJE en la actualización de sus recomendaciones de enero de 2024 agregó “El uso de IA para asistencia en la escritura debe informarse en la sección de agradecimientos.”⁽⁵⁾

La recomendación 2 de la WAME es: “Los autores deben ser transparentes cuando se utilizan “chatbots” y proporcionar información sobre cómo se utilizaron”⁽⁴⁾. Esto concuerda con la recomendación del ICMJE sobre “Tecnología asistida por Inteligencia Artificial (IA)”, en la que menciona “Los autores que utilicen dicha tecnología deben describir, tanto en la carta de presentación como en el trabajo enviado, en la sección correspondiente, si corresponde, cómo la utilizaron”⁽⁶⁾. Por ejemplo, si se utilizó IA para la asistencia en la redacción, se debe mencionar en la sección de agradecimientos. Si se utilizó IA para la recopilación, el análisis o la generación de figuras de datos, los autores deben describir este uso en la sección material y métodos.⁽⁶⁾

Además, el ICMJE indica que “la revista debe exigir a los autores que indiquen si utilizaron tecnologías asistidas por inteligencia artificial (IA), como los grandes modelos de lenguaje (LLM por su sigla en inglés), chatbots o creadores de imágenes) en la producción del trabajo enviado.”⁽⁶⁾

La recomendación 3 de la WAME dice: “Los autores son responsables del material proporcionado por un “chatbot” en su artículo (incluida la exactitud de lo que se presenta y la ausencia de plagio) y de la atribución adecuada de todas las fuentes (incluidas las fuentes originales del material generado por el “chatbot”)”⁽⁴⁾; mientras el ICMJE indica que las personas son

responsables de cualquier material enviado que incluya el uso de tecnologías asistidas por IA y son los autores quienes deben revisar y editar cuidadosamente el resultado, ya que la IA puede generar resultados que parezcan fidedignos, pero que pueden ser incorrectos, incompletos o sesgados”⁽⁶⁾. Asimismo, indica “Los autores deben poder afirmar que no hay plagio en su artículo, ni en el texto ni en las imágenes producidas por la IA. Las personas deben garantizar la atribución adecuada de todo el material citado, incluidas las citas completas.”⁽⁶⁾

La WAME en su recomendación 4 señala que “los editores y revisores deben especificar, a los autores y entre sí, cualquier uso de “chatbots” en la evaluación del manuscrito y la generación de revisiones y correspondencia”⁽⁴⁾. El ICMJE en la actualización de sus recomendaciones de enero de 2024 agregó en confidencialidad: “Los editores deben ser conscientes de que el uso de tecnología de IA en el procesamiento de manuscritos puede violar la confidencialidad” y “en las instrucciones para los revisores se deben incluir orientación sobre el uso de la IA.”⁽⁵⁾

Finalmente, la recomendación 5 de la WAME es que los editores deben disponer de herramientas adecuadas que les ayuden a detectar contenidos generados o alterados por IA.⁽⁴⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samoili S, López Cobo M, Gómez E, De Prato G, Martínez-Plumed F, Delipetrev B. AI Watch. Defining Artificial Intelligence. Towards an operational definition and taxonomy of artificial intelligence. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2020. doi:10.2760/382730, JRC118163.
2. Salvagno M, Taccone FS, Gerli AG. Can artificial intelligence help for scientific writing? Crit Care. 2003; 27:75. doi: 10.1186/s13054-023-04380-2
3. Sallam M. ChatGPT Utility in Healthcare Education, Research, and Practice: Systematic Review on the Promising Perspectives and Valid Concerns. Healthcare. 2023; 11(6):887. doi: 10.3390/healthcare11060887
4. Zielinski C, Winker MA, Aggarwal R, Ferris LE, Heinemann M, Lapeña JF, et al. Recomendaciones de WAME sobre “chatbots” e inteligencia artificial generativa en relación con las publicaciones académicas. Colomb Méd (Cali). 2023; 54(3):e1015868. doi: 10.25100/cm.v54i3.5868
5. International Committee of Medical Journal Editors. Up-Dated ICMJE Recommendations

(January 2024). [Citado el 14 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.icmje.org/news-and-editorials/updated_recommendations_jan2024.html

6. ICMJE. Defining the Role of Authors and Contributors: Artificial Intelligence (AI)-

Assisted Technology. [Citado el 14 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html#four>

Simulación de alta fidelidad en sepsis y choque séptico para estudiantes de medicina de una universidad privada en Lima, Perú

High-fidelity simulation in sepsis and septic shock for medical students of a private university in Lima, Peru

Guiliana Mas Ubillús^{1,2,a} , Karla Tafur Bances^{1,2,b} ,
Diana Fernandez Merjildo^{1,2,c} 

¹ Centro de Simulación Clínica, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico Internista

^b Médico Neumóloga

^c Médico Intensivista

Citar como:

Ubillús G, Tafur K, Fernandez D. Simulación de alta fidelidad en sepsis y choque séptico para estudiantes de medicina de una universidad privada en Lima, Perú. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 6-15. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.6003

Recibido: 19/11/2024

Aceptado: 16/01/2025

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El estudio ha sido financiado por las autoras. Los autores del estudio declaran no presentar conflictos de interés.

Contribución de autoría:

GMU: Concepción del estudio, redacción del manuscrito, recolección de datos, análisis estadístico, búsqueda bibliográfica y aprobación del manuscrito final;
KTB: Redacción del manuscrito, búsqueda de información y aprobación del manuscrito final;
DFM: Redacción del manuscrito, búsqueda de información y aprobación del manuscrito final.

Correspondencia:

Diana Fernandez Merjildo
Correo electrónico: diana.fernandez.m@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Las autoras

© Revista Médica Herediana

RESUMEN

Objetivo: Determinar el impacto de la simulación de alta fidelidad en el conocimiento sobre sepsis y choque séptico en estudiantes de pregrado de medicina. **Material y métodos:** Estudio cuasi experimental. Los alumnos recibieron lecturas sobre sepsis y choque séptico previo a las sesiones de simulación; las sesiones fueron dos, una sobre sepsis por infección urinaria alta (escenario A) y otra sobre choque séptico por neumonía nosocomial (escenario B). Se tomó una prueba escrita antes y después de cada sesión y se realizó el *debriefing* guiado por una lista de cotejo para evaluar el cumplimiento de los objetivos de aprendizaje. **Resultados:** Ciento cincuenta y tres alumnos participaron de las sesiones. La media del puntaje de la evaluación post intervención fue significativamente mayor respecto al puntaje previo a la intervención ($0,97 \pm 0,06$ vs $0,90 \pm 0,14$ $p < 0,00$). El ítem más acertado en el pre-test y post-test fue determinar el tiempo de oro en sepsis y choque séptico (98% en pre-test y 100% en post-test). Con relación a la lista de cotejo, el ítem menos acertado fue la evaluación de la diuresis (50% y 35% respectivamente). **Conclusiones:** Las sesiones de simulación de alta fidelidad mejoran el conocimiento del manejo de sepsis y choque séptico en estudiantes de medicina de pregrado.

PALABRAS CLAVE: Simulación, sepsis, choque séptico, educación de pregrado en medicina.

SUMMARY

Objective: to evaluate the impact of a program on high-fidelity simulation on knowledge about sepsis and septic shock among pre-graduate medical students. **Methods:** A quasi-experimental study was conducted. Students received lectures on sepsis and septic shock before the simulation sessions. Two sessions were scheduled, one on sepsis due to an upper urinary tract infection (scenery A) and the second one about septic shock due to nosocomial pneumonia (scenery B). A pre-and post-test was scheduled, and a debriefing was guided by a checklist to evaluate the achievement of the learning objectives. **Results:** 153 students participated; the mean score of the post-test was higher than the pre-test (0.97 ± 0.06 vs. 0.90 ± 0.14 $p < 0.00$). The most right topic in the pre and post-test was determining gold time in sepsis and septic shock (98% on the pre-test and 100% on the post-test). The less correct item on the checklist was the evaluation of diuresis (50% and 35%, respectively). **Conclusions:** High-fidelity simulation sessions improve pre-graduated medical students' knowledge of sepsis and septic shock.

KEYWORDS: Simulation, sepsis, septic shock, undergraduate.

INTRODUCCIÓN

La simulación de alta fidelidad es una metodología de aprendizaje que recrea escenarios clínicos complejos con alto realismo, permitiendo que los estudiantes adquieran habilidades en un ambiente controlado y libre de riesgos⁽¹⁻³⁾. Ha demostrado mejorar el conocimiento médico y habilidades prácticas, disminuyendo la tasa de complicaciones durante procedimientos⁽⁴⁾, por lo que ha sido ampliamente usada en programas de postgrado y formación médica continua.

La sepsis y el choque séptico son problemas médicos que afectan a millones de personas generando elevadas tasas de morbilidad y costos altos para los sistemas de salud. Se ha demostrado que el reconocimiento temprano, la estabilización precoz y adecuada antibioticoterapia se asocian a un aumento de la supervivencia en dichos pacientes⁽⁵⁾. Por ello, es importante entrenar a los estudiantes de medicina para que puedan diagnosticar y manejar oportunamente esta afección médica.

La evidencia sobre la simulación en un escenario de sepsis y choque séptico es muy limitada, pues la mayoría de los estudios se enfocan en otros escenarios como reanimación cardiopulmonar y politraumatismo⁽⁶⁾. La evidencia disponible ha demostrado que la simulación mejora las habilidades y conocimientos sobre sepsis⁽⁷⁾, aunque hay heterogeneidad entre los objetivos de aprendizaje, los instrumentos empleados

y la modalidad de simulación⁽⁸⁾. Además, sólo algunos han sido desarrollados en estudiantes de pregrado⁽⁹⁾, dado que este tipo de entrenamiento ha sido fundamentalmente dirigido a residentes o médicos que atienden a pacientes críticos. En este contexto, el objetivo del estudio fue determinar el impacto de la simulación de alta fidelidad en el conocimiento sobre sepsis y choque séptico en estudiantes de pregrado de medicina, dado que estas afecciones son urgencias médicas potencialmente mortales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio cuasi experimental efectuado en el Centro de Simulación de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) en el año 2019.

Centro de simulación de la UPCH

Para la implementación de las sesiones de simulación de este estudio, se utilizó un maniquí de alta fidelidad (equipo SimMan ALS) que yacía en decúbito supino sobre una camilla en las salas de simulación. Este simulador está controlado por una computadora que interactúa con los alumnos y en el que se podían modificar las funciones vitales y los parámetros clínicos en tiempo real según las decisiones y acciones tomadas por los alumnos. Los docentes del centro de simulación que participaron de estas sesiones tenían entrenamiento como instructores en simulación por el *Institute for Medical Simulation - Hospital Virtual Valdecilla*.

Participantes del estudio

Se incluyeron todos los alumnos matriculados en el curso de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del quinto año de la carrera de Medicina que completaron las sesiones de simulación entre el 14 de septiembre y 7 de diciembre del 2019. Los alumnos que participaron en el estudio habían realizado sesiones de simulación de alta fidelidad el año previo en otro curso como parte de la malla curricular. Se excluyeron los que no asistieron a las sesiones o a algún escenario de la actividad.

Los alumnos fueron divididos según el silabo programado, en grupos de 6 a 8 participantes y 2 instructores fueron asignados aleatoriamente para cada grupo, los cuales habían sido capacitados para estandarizar el manejo de los escenarios. Cada grupo realizó su sesión en una sola fecha dentro del periodo

del estudio. Cada sesión consistió en un escenario de sepsis (escenario A) y otro de choque séptico (escenario B) (gráfico 1).

Instrumentos de evaluación

Las sesiones de simulación de alta fidelidad fueron evaluadas con tres tipos de instrumentos. El primer instrumento fue una lista de cotejo diseñada para evaluar el logro de los objetivos de aprendizaje durante las sesiones, dicha lista contó con 19 ítems para valorar los dominios cognitivo y comunicacional, y fue construida y validada mediante juicio de expertos por 3 instructores del centro de simulación (un médico neumólogo, un internista y un intensivista). Los expertos evaluaron la claridad, pertinencia y relevancia de cada ítem. La concordancia fue estadísticamente significativa para cada ítem ($p < 0,05$) (tabla 1).

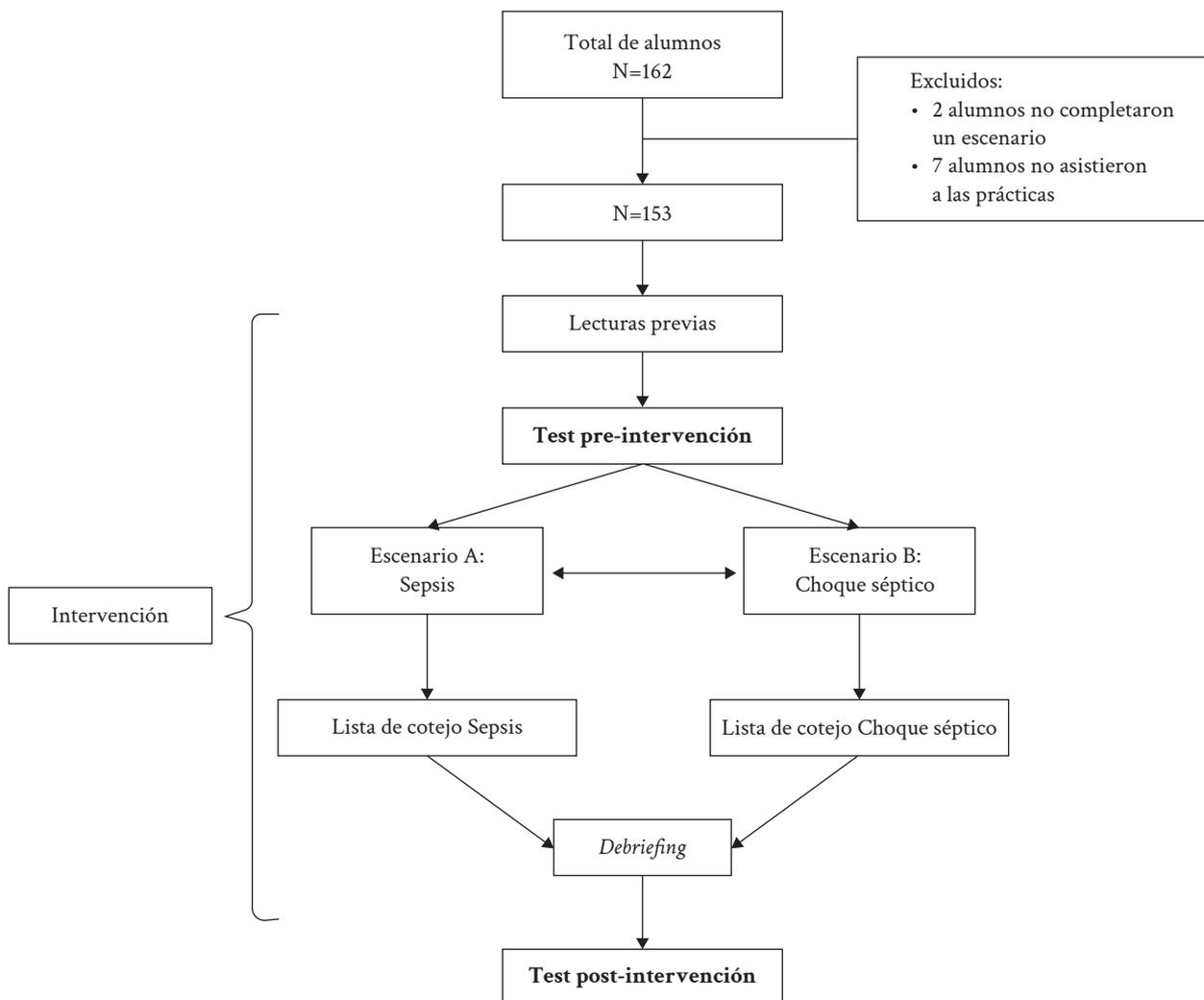


Gráfico 1. Flujograma del estudio.

Tabla 1. Lista de cotejo utilizado en los escenarios de simulación sobre sepsis y choque séptico.

Ítem	Descripción
1	Verifica las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno)
2	Evalúa nivel de conciencia (escala de Glasgow)
3	Evalúa presencia o ausencia de diuresis
4	Verbaliza el puntaje de la escala Q-SOFA
5	Indica la colocación de dos vías periféricas venosas
6	Indica la administración de al menos 30ml/kg de cristaloides
7	Indica la administración de oxígeno según requerimiento
8	Solicita la toma de 2 Hemocultivos
9	Solicita el perfil de sepsis (hemograma, gasometría arterial con lactato y procalcitonina o proteína C reactiva)
10	Solicita el cultivo del foco sospechoso de infección
11	Indica la antibioticoterapia empírica en la primera hora desde el inicio de la sepsis
12	Solicita un estudio de imágenes (radiografía del tórax, ecografía renal, etc)
13	Indica la administración de noradrenalina para mantener una presión arterial media >65mmHg *
14	Solicita Interconsulta a unidad de cuidados intensivos
15	Se comunica efectivamente con el equipo de salud
16	Mantiene liderazgo efectivo
17	Uso de buen trabajo en equipo
18	Existe una comunicación clara en el equipo (tono de voz adecuado, mensaje coherente, de fácil comprensión y directo)
19	Utiliza comunicación en circuito cerrado

*Solamente en choque séptico

Tabla 2. Descripción de la prueba pre-intervención y post-intervención.**Caso clínico**

Paciente mujer de 65 años, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento irregular con enalapril 10mg. Hace 4 días presenta dolor abdominal intenso 8/10 en epigastrio y hipocondrio derecho que cede parcialmente con paracetamol. 3 días antes del ingreso presenta hiporexia, malestar general y decaimiento. 2 días antes se agregan náuseas y vómitos en varias oportunidades, asociado a fiebre de 39 grados. El día del ingreso se encuentran las siguientes funciones vitales: PA=80/45mmHg, FC=115x, FR=28x, SatO₂=92% sin oxígeno, T=39.6, se presenta con Glasgow 13 (AO=3, RM=6, RV=4).

Preguntas

1. ¿Qué tratamiento debería iniciarse primero?
2. Describa los criterios de la escala SOFA rápido (quick-SOFA)
3. ¿Qué órganos o sistemas evalúa la escala de Evaluación de Falla de órganos secuencial (SOFA)?
4. ¿Cuál es la duración en minutos del tiempo de oro en sepsis?
5. ¿Cuánto de fluidos debe administrar a los pacientes con sepsis e hipotensión?
6. ¿Qué fármaco se debe usar en pacientes con hipotensión refractaria al tratamiento con fluidos?

PA: Presión arterial, FC: Frecuencia cardíaca, FR: Frecuencia respiratoria, SatO₂: Saturación de oxígeno, T: Temperatura, AO: Apertura ocular, RM: Respuesta motora, RV: Respuesta verbal

Para medir los niveles de conocimiento, el segundo instrumento diseñado fue una prueba escrita para ser aplicada a los alumnos antes y después de la sesión de simulación. La prueba consistió en un escenario clínico breve con 6 preguntas de opción múltiple y una pregunta abierta en relación con la terapia con fluidos, la administración de vasopresores y el *quick* SOFA (qSOFA) (tabla 2).

La sesión de simulación de alta fidelidad

Se enviaron 3 lecturas sobre sepsis y choque séptico a los alumnos para su preparación individual con al menos 2 semanas de anticipación a la fecha de su sesión; luego, rindieron una prueba pre y post-intervención para evaluar el nivel de conocimiento, tratándose de la misma prueba en ambos momentos. Después de la prueba inicial, los instructores explicaron a los alumnos los objetivos de aprendizaje del escenario, los roles a desempeñar mostraron el ambiente físico y los equipos con los que se trabajaron. Se enfatizó también en el principio básico, el contrato de ficción y el acuerdo de confidencialidad.

Las sesiones tuvieron una duración total de 4 horas. El desarrollo de cada escenario tuvo una duración aproximada de 20 minutos. En cada sesión se trabajó un escenario de sepsis por infección urinaria alta y otro de choque séptico por neumonía nosocomial. Dos grupos de alumnos participaron en cada sesión, un grupo en el escenario A y otro en el escenario B, luego los grupos intercambiaron escenarios. En cada escenario la mitad de los alumnos desempeñó un rol activo (médico asistente o líder, médico residente y enfermero) y la otra mitad fue observador; estos roles se invirtieron al cambiar de escenario.

Ambos instructores se encontraban en la sala de control, uno de los instructores se encargó de representar la voz en el simulador y modificar las funciones vitales, parámetros hemodinámicos y clínicos según las decisiones y acciones tomadas por los alumnos. El otro instructor se encargó de la verificación de la lista de cotejo para evaluar el cumplimiento de los objetivos de aprendizaje. Después del término del desarrollo de cada escenario, los instructores realizaron el *debriefing* mediante el modelo plus/delta y buen juicio hasta lograr que los alumnos alcanzaran los objetivos de aprendizaje, teniendo una duración de aproximadamente una hora. Al término de la sesión, los alumnos rindieron la prueba post-intervención y recibieron la encuesta de satisfacción.

Escenarios de simulación

Escenario A: Mujer de 30 años que ingresa a la emergencia con historia de 6 días de fiebre, lumbalgia derecha, vómitos, hiporexia, malestar general. Tenía antecedente de pielonefritis aguda hace 4 meses. Los signos vitales de inicio mostraron presión arterial 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca 130 por minuto, frecuencia respiratoria 25 por minuto, temperatura oral 39,5 °C y SaO₂ 94%, además de encontrarse somnolienta.

Escenario B: Varón de 52 años, hospitalizado por insuficiencia renal crónica con necesidad de hemodiálisis, que desarrolla fiebre, disnea y tos seca. Tiene el antecedente de diabetes mellitus en tratamiento con metformina. Los signos vitales de inicio mostraron presión arterial 70/40 mmHg, frecuencia cardíaca 120 por minuto, frecuencia respiratoria 36 por minuto, temperatura oral 38,1 °C y SaO₂ 86%.

Análisis de datos

Las variables cuantitativas fueron descritas con medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar), y las cualitativas con porcentajes y frecuencias absolutas. Para la validez del contenido de las listas de cotejo se aplicó la prueba binomial. Las comparaciones entre los puntajes de las pruebas pre y post-intervención se realizaron con la prueba de Wilcoxon rank sum o la prueba de t Student según la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk con un nivel de significancia $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio fue revisado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia con código SIDISI 203369. Se protegió la confidencialidad de datos utilizando códigos para cada estudiante incluido; así mismo, se usaron computadoras protegidas con contraseña a las cuales sólo las investigadoras tuvieron acceso.

RESULTADOS

Ciento cincuenta y tres alumnos completaron el estudio, los ítems más acertados tanto en el pre-test y post-test fueron, determinar el tiempo de oro en sepsis y choque séptico (98% en pre-test y 100% en post-test) seguida por evaluación del volumen, tipo y respuesta de la fluidoterapia (93% en pre-test y 100% en post-test) (tabla 3). La media del puntaje de la prueba post-intervención fue significativamente superior respecto

a los puntajes pre-intervención ($0,97 \pm 0,06$ vs $0,90 \pm 0,14$ $p < 0,00$); todas las preguntas mostraron una mejora estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (tabla 4).

Los ítems con más aciertos en los escenarios de sepsis fueron, administración de al menos 30ml/kg de cristaloides, solicita 2 hemocultivos y cultivo del foco sospechoso de infección; los menos acertados fueron, evaluación de la diuresis y solicitar estudios de imágenes. En los escenarios de choque séptico, los ítems más acertados fueron, administración de al menos 30ml/kg de cristaloides, indica la administración de

noradrenalina, solicita 2 hemocultivos; mientras que los menos acertados fueron, evaluación de la diuresis, cultivo del foco sospechoso de infección y evaluación de la escala quick SOFA (tabla 5).

En relación con la satisfacción de los alumnos, la puntuación en la escala de Likert fue mayor a 4 en la evaluación de utilidad para su formación y que los escenarios eran realistas. La mayoría también concluyó que las sesiones los ayudaron a mejorar sus conocimientos para el manejo de estos problemas (tabla 6).

Tabla 3. Frecuencia de respuestas acertadas en cada ítem del pretest y post-test correspondiente a la simulación de alta fidelidad sobre sepsis y choque séptico.

Item	Pretest n (%)	Post-test n (%)
Paso inicial en el manejo de sepsis y choque séptico	121 (79,08%)	140 (91,50%)
Uso de escala quick-SOFA	138 (90,20%)	148 (96,73%)
Evaluación de falla de órganos secuencial (SOFA)	128 (83,66%)	146 (95,42%)
Tiempo de oro en sepsis	148 (96,73%)	153 (100%)
Fluidoterapia: volumen, tipo y evaluación de respuesta	143 (93,46%)	153 (100%)
Elección e indicación de vasopresor de elección	142 (92,81%)	152 (99,35%)

Tabla 4: Resultados de las pruebas pre y post-intervención de los alumnos que participaron en la simulación de alta fidelidad sobre sepsis y choque séptico. El puntaje máximo fue 1,0.

Pregunta	Tópico evaluado	Test Pre-intervención	Test Post-intervención	p
		Media \pm DE	Media \pm DE	
1	Paso inicial en el manejo de sepsis y choque séptico	0,79 \pm 0,40	0,91 \pm 0,27	0
2	Uso de escala quick-SOFA	0,90 \pm 0,29	0,96 \pm 0,17	0,01
3	Evaluación de falla de órganos secuencial (SOFA)	0,83 \pm 0,37	0,95 \pm 0,20	0
4	Tiempo de oro en sepsis	0,96 \pm 0,17	1	0,01
5	Fluidoterapia: volumen, tipo y evaluación de respuesta	0,93 \pm 0,24	1	0
6	Elección e indicación de vasopresor de elección	0,93 \pm 0,24	0,99 \pm 0,08	0
Total		0,90 \pm 0,14	0,97 \pm 0,06	0

Tabla 5. Frecuencia de respuestas acertadas en cada ítem de la lista de cotejo utilizada en los escenarios de simulación de alta fidelidad sobre sepsis y choque séptico (N=24 grupos de 6-8 alumnos).

Tópico evaluado	Sepsis n (%)	Shock séptico n (%)
– Verifica las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno)	21 (95,45%)	15 (75%)
– Evalúa nivel de conciencia (escala de Glasgow)	21 (95,45%)	14 (70%)
– Evalúa presencia o ausencia de diuresis	11 (50,00%)	7 (35%)
– Verbaliza el puntaje de la escala q-SOFA	19 (86,36%)	11 (55%)
– Indica la colocación de dos vías periféricas venosas	18 (81,82%)	16 (80%)
– Indica la administración de al menos 30ml/kg de cristaloides	22 (100,0%)	19 (95%)
– Indica la administración de oxígeno según requerimiento	21 (95,45%)	17 (85%)
– Solicita la toma de 2 Hemocultivos	22 (100,0%)	19 (95%)
– Solicita el perfil de sepsis (hemograma, gasometría arterial con lactato y procalcitonina o proteína C reactiva)	20 (90,91%)	19 (95%)
– Solicita el cultivo del foco sospechoso de infección	22 (100,0%)	8 (40%)
– Indica la antibioticoterapia empírica en la primera hora desde el inicio de la sepsis	18 (81,82%)	18 (90%)
– Solicita un estudio de imágenes (radiografía del tórax, ecografía renal, etc)	14 (63,64%)	19 (95%)
– Indica la administración de noradrenalina para mantener una presión arterial media >65 mmHg (sólo en choque séptico)	-	19 (95%)
– Solicita Interconsulta a unidad de cuidados intensivos	19 (86,36%)	9 (45%)
– Solicita Interconsulta a unidad de cuidados intensivos	17 (77,27%)	18 (90%)
– Mantiene liderazgo efectivo	21 (95,45%)	18 (90%)
– Uso de buen trabajo en equipo	20 (90,91%)	19 (95%)
– Existe una comunicación clara en el equipo (tono de voz adecuado, mensaje coherente, de fácil comprensión y directo)	20 (90,91%)	16 (80%)
– Existe una comunicación clara en el equipo (tono de voz adecuado, mensaje coherente, de fácil comprensión y directo)	-	17 (85%)

Tabla 6. Actitudes de los alumnos respecto a las prácticas.

Número	Tópico	Sepsis*	Choque Séptico*
1	La actividad me pareció útil a mi formación	4,5	4,4
2	Los escenarios me han parecido realistas	3,6	3,85
3	Creo que he mejorado mis habilidades y capacidad de aplicar los conocimientos en esa situación clínica	4,0	4,35
4	La práctica con los simuladores me ha servido para mejorar el conocimiento de los temas estudiados	4,2	4,45

*Escala de Likert (1-5)

DISCUSIÓN

La simulación de alta fidelidad es una herramienta docente que potencia la enseñanza ya que permite practicar *in situ* lo aprendido previamente en clases magistrales, aprendizaje basado en equipos, lecturas individuales y talleres o seminarios ^(15, 16). En este estudio, se comparó el nivel de conocimientos en estudiantes de medicina de pregrado antes y después de realizar una sesión de simulación de alta fidelidad empleando escenarios de sepsis y choque séptico. Se encontró que el nivel de conocimiento mejoró significativamente luego de la sesión, y los alumnos destacaron la utilidad de la simulación de alta fidelidad para su formación académica.

Estudios previos han demostrado que las sesiones de simulación de alta fidelidad aumentan el nivel de conocimiento y mejoran el desempeño en la práctica clínica ⁽¹⁷⁾; sin embargo, pocos han empleado escenarios de sepsis y choque séptico dirigidos a estudiantes de pregrado. Un estudio similar al nuestro en estudiantes de medicina de diferentes años de estudios evidenció un efecto positivo de la simulación sobre los conocimientos de los alumnos ⁽¹¹⁾. A diferencia del nuestro, este estudio empleó talleres

de procedimientos y clases didácticas previamente a la sesión de simulación, lo cual puede haber contribuido a incrementar el nivel de conocimiento de los estudiantes.

En otro estudio similar, en estudiantes del quinto año de medicina, se brindó una clase teórica previa a la sesión de simulación, encontrando un puntaje post-intervención significativamente superior al de la pre-intervención ⁽⁷⁾. En nuestro estudio se observó que la mejoría del conocimiento se dio a nivel de todos los ítems evaluados (Gráfico 2), en contraste con el estudio mencionado, en el que no se observó mejoría significativa en los ítems de identificar necesidad de intubación ni en la elección de fluidoterapia ⁽⁷⁾. Estas diferencias pueden atribuirse a varios factores, como el nivel de conocimiento basal de los estudiantes, diferencias en el plan de estudios, el uso de distintas fuentes de información durante la formación médica, entre otros. Asimismo, los participantes tuvieron claros el concepto de fluidoterapia y la solicitud de cultivos, sin embargo, el mayor reforzamiento tuvo que aplicarse en la evaluación de la diuresis, punto clave también para el monitoreo de dichas situaciones clínicas.

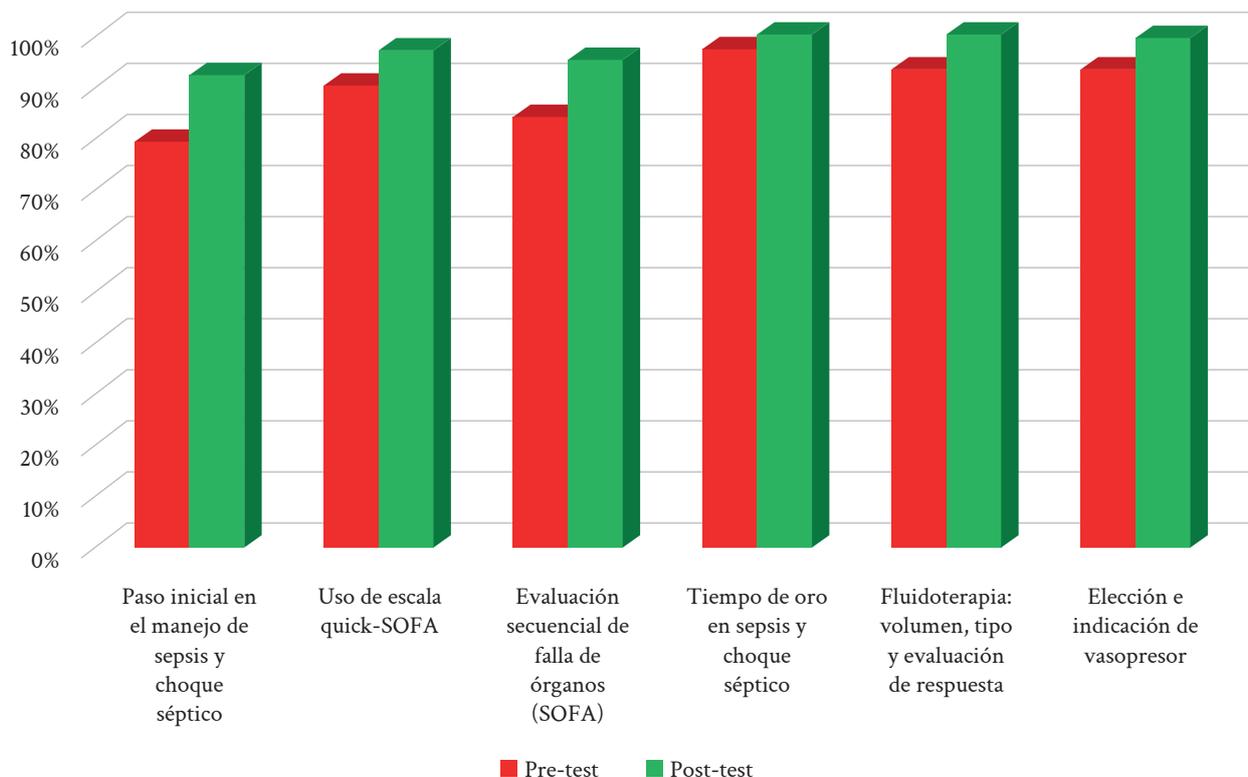


Gráfico 2: Frecuencia de preguntas acertadas en cada ítem del pre-test y post-test.

La mejoría del nivel de conocimientos teóricos luego de la sesión de simulación puede explicarse por el ciclo de aprendizaje experiencial propuesto por Kolb, el cual describe que el conocimiento es creado mediante la transformación de experiencias desde la observación reflexiva hasta la experimentación activa ⁽¹⁶⁾. En las sesiones de simulación, se brinda a los estudiantes la experiencia concreta de tal manera que la transforman e integran a su conocimiento basal, aplicando la experimentación activa en la práctica clínica real o en sesiones de simulación subsiguientes. Además, consideramos que las sesiones de *debriefing* aportaron sustancialmente al conocimiento dado que se brindó retroalimentación detallada y se discutieron los conceptos clínicos claves para el abordaje del escenario.

En nuestro estudio, los alumnos consideraron que la sesión de simulación les sirvió para aplicar y mejorar los conocimientos de los temas desarrollados. En otros estudios se menciona que la simulación de alta fidelidad ha demostrado mejorar la satisfacción y confianza personal de los estudiantes en diversos estudios, y nuestros resultados se asemejan a los obtenidos por otros autores que también emplearon escalas tipo Likert para valorar las actitudes de los alumnos respecto a las prácticas. ^(7, 11)

El presente estudio posee ciertas limitaciones. En primer lugar, el nivel de conocimiento sobre sepsis y choque séptico se midió con pruebas escritas lo cual puede constituir un sesgo para la valoración del aprendizaje, dado que el conocimiento teórico es necesario, pero no suficiente para un óptimo desempeño en la práctica clínica ⁽¹⁸⁾. En estudios previos realizados en estudiantes de medicina y médicos residentes, se ha demostrado que el nivel de conocimientos medido mediante las pruebas escritas no necesariamente se correlaciona con el nivel de desempeño en las sesiones de simulación ^(6, 19). Otra limitación fue que las pruebas pre-intervención y post-intervención no fueron sometidas a estudios de sensibilidad y especificidad para la detección del efecto de la intervención. Además, estas pruebas fueron empleadas al finalizar la sesión de simulación, pero no posteriormente para evaluar la retención del conocimiento de manera remota.

Cabe mencionar que no se emplearon grupos control para comparar la simulación de alta fidelidad con otros métodos de aprendizaje dado que esto no se encontraba dentro de los objetivos del estudio. Sin embargo, múltiples estudios aleatorizados han demostrado que

la simulación de alta fidelidad genera mayor impacto en el nivel de conocimiento y desempeño de los estudiantes en comparación con el aprendizaje basado en problemas o las clases magistrales. ^(10, 11)

En conclusión, la simulación de alta fidelidad se relacionó al incremento de la puntuación en los post-test sobre conocimiento en sepsis y choque séptico en los estudiantes de medicina, y los estudiantes destacaron la utilidad de la simulación de alta fidelidad para su formación académica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riancho J, Maestre JM, del Moral I, Riancho JA. Simulación clínica de alto realismo: una experiencia en el pregrado. *Educ.méd.* 2012; 15(2):109-115. (Citado el 30 de enero del 2022) Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S157518132012000200009&lng=es
2. Raurell-Torredà M, Gómez-Ibañez R; Miembros grupo GRISCA (Grup Recerca en Simulació a Catalunya i Andorra). High-fidelity simulation: Who has the most impressive laboratory? *Enferm Intensiva.* 2017; 28(2):45-47. doi: 10.1016/j.enfi.2017.04.001.
3. Armenia S, Thangamathesvaran L, Caine AD, King N, Kunac A, Merchant AM. The Role of High-Fidelity Team-Based Simulation in Acute Care Settings: A Systematic Review. *Surg J (N Y).* 2018;4(3): e136-e151. doi: 10.1055/s-0038-1667315.
4. Geis GL, Wheeler DS, Bungler A, Militello LG, Taylor RG, Bauer JP, Byczkowski TL, Kerrey BT, Patterson MD. A Validation Argument for a Simulation-Based Training Course Centered on Assessment, Recognition, and Early Management of Pediatric Sepsis. *Simul Healthc.* 2018;13(1):16-26. doi: 10.1097/SIH.0000000000000271.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
6. Yang CW, Ku SC, Ma MH, Chu TS, Chang SC. Application of high-fidelity simulation in critical care residency training as an effective learning, assessment, and prediction tool for clinical performance. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(9):1347-1355. doi: 10.1016/j.jfma.2018.12.003
7. Vattanavanit V, Kawla-Ied J, Bhurayanontachai R. High-fidelity medical simulation training improves

- medical students' knowledge and confidence levels in septic shock resuscitation. *Open Access Emerg Med.* 2016; 9:1-7. doi: 10.2147/OAEM.S122525.
8. Fernández-Ros N, Alegre F, Huerta A, et al. Acquiring sepsis competencies through simulation-based learning bundle during intermediate care unit internship. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(5): e24483. doi:10.1097/MD.00000000000024483
 9. Lighthall GK, Bahmani D, Gaba D. Evaluating the Impact of Classroom Education on the Management of Septic Shock Using Human Patient Simulation. *Simul Healthc.* 2016;11(1):19-24. doi: 10.1097/SIH.0000000000000126
 10. Littlewood KE, Shilling AM, Stemland CJ, Wright EB, Kirk MA. High-fidelity simulation is superior to case-based discussion in teaching the management of shock. *Med Teach.* 2013;35(3):e1003-10. doi: 10.3109/0142159X.2012.733043
 11. Nguyen HB, Daniel-Underwood L, Van Ginkel C, et al. An educational course including medical simulation for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle: an evaluation for medical student training. *Resuscitation.* 2009; 80(6):674-9. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.02.021
 12. Ottestad E, Boulet JR, Lighthall GK. Evaluating the management of septic shock using patient simulation. *Crit Care Med.* 2007;35(3):769-75. doi: 10.1097/01.CCM.0000256849.75799.20
 13. Schroedl CJ, Corbridge TC, Cohen ER, et al. Use of simulation-based education to improve resident learning and patient care in the medical intensive care unit: a randomized trial. *J Crit Care.* 2012;27(2): 219.e7-13. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.08.006.
 14. Williams JB, McDonough MA, Hilliard MW, Williams AL, Cuniowski PC, Gonzalez MG. Intermethod reliability of real-time versus delayed videotaped evaluation of a high-fidelity medical simulation septic shock scenario. *Acad Emerg Med.* 2009;16(9):887-93. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00505.x
 15. Hänsel M, Winkelmann AM, Hardt F, et al. Impact of simulator training and crew resource management training on final-year medical students' performance in sepsis resuscitation: a randomized trial. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(8):901-9.
 16. Davis AH, Hayes SP. Simulation to Manage the Septic Patient in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(3):363-377. doi: 10.1016/j.cnc.2018.05.005.
 17. Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, et al. Effect of High-Fidelity Simulation on Medical Students' Knowledge about Advanced Life Support: A Randomized Study. *PLoS One.* 2015;10(5): e0125685. doi: 10.1371/journal.pone.0125685.
 18. Norcini JJ. Work based assessment. *BMJ.* 2003;326(7392):753-755. doi:10.1136/bmj.326.7392.753
 19. Rogers PL, Jacob H, Rashwan AS, Pinsky MR. Quantifying learning in medical students during a critical care medicine elective: a comparison of three evaluation instruments. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1268-1273. doi:10.1097/00003246-200106000-00039

Citar como:

Musayón-Oblitas Y, Cárcamo C, Gimbel S, Echevarría J, Graña A. Patrones de consumo de alcohol y adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con VIH. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 16-25. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5699

Recibido: 31/07/2024
Aceptado: 19/12/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

La investigación ha sido financiada por Fogarty International Center of the National Institutes of Health under Award Number D43TW009763 (PARACAS-Program for Advanced Research Capacities for HIV/AIDS in Peru). La Unidad de Investigación en VIH en el Instituto de Medicina Tropical está parcialmente financiada por el CARIBBEAN, CENTRAL AND SOUTH AMERICA NETWORK FOR HIV EPIDEMIOLOGY (CCASANET) 5U01AI069923-14, Perú.

Los autores del presente artículo no tienen conflictos de interés de orden económico, institucional, laboral o personal que declarar. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente los puntos de vista oficiales de los institutos nacionales de salud.

Contribución de la autoría:

YMO: Concepción y el diseño del estudio, el análisis y la interpretación de los resultados, la redacción del artículo, revisión crítica y aprobación final de la versión a ser publicada. **CC, SG, JE, AG:** Diseño del estudio, el análisis y la interpretación de los resultados, la redacción del artículo, revisión crítica y aprobación final de la versión a ser publicada.

Correspondencia:

Yesenia Musayón-Oblitas
email: yesenia.musayon@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores
© Revista Médica Herediana

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v36i1.5699>

Patrones de consumo de alcohol y adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con VIH

Patterns of Alcohol Consumption and Adherence to Anti-Retroviral Therapy (ART) in patients with HIV

Yesenia Musayón-Oblitas^{1,a} , César Cárcamo^{2,b} , Sarah Gimbel^{3,c} , Juan Echevarría^{4,d} , Ana Graña^{5,e} 

¹ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Facultad de Enfermería-Grupo de Investigación CuidART-e, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Facultad de Salud Pública y Administración “Carlos Vidal Layseca”, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Department of Child, Family & Population Health Nursing, University of Washington. Seattle, USA.

⁴ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Facultad de Medicina “Alberto Hurtado”, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁵ Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual, VIH y SIDA, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Doctora en Salud Pública

^b Doctor en Epidemiología

^c PhD, Nursing Science

^d Magister en Medicina

^e Magister en Salud Pública y Gestión Sanitaria

RESUMEN

Objetivo: identificar los patrones de consumo de alcohol asociados a la adherencia al tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con VIH. **Material y métodos:** Estudio transversal en una población de 4000 pacientes mayores de 18 años que recibieron TARV por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS- VIH/SIDA desde el 2004 en un hospital de Lima. El estudio se realizó entre setiembre 2017 y enero 2018. El tamaño muestral fue de 351 pacientes seleccionados aleatoriamente. Se evaluaron los patrones de consumo de alcohol usando prevalencia de consumo de alcohol alguna vez en la vida, en el último año, en los últimos seis meses, en el último mes y en los últimos siete días. El consumo de riesgo se evaluó con el AUDIT. La adherencia al TARV se evaluó con el Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). Se calculó la razón de prevalencia (RP) y se compararon promedios. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. **Resultados:** El 74% de los pacientes evaluados fueron varones, con 38 años en promedio, el 25% presentó adherencia al TARV. Se encontró asociación entre

adherencia al TARV y consumo de alcohol en los últimos seis meses ($p = 0,017$), así como con consumo de alcohol en el último mes ($p = 0,011$), con una razón de prevalencia de 1,158 ($1,022 < RP < 1,312$) y 1,167 ($1,037 < RP < 1,312$) respectivamente. **Conclusión:** Los patrones de consumo de alcohol en el último mes y en los últimos seis se asocian a una falta de adherencia al TARV.

PALABRAS CLAVE: consumo de bebidas alcohólicas, terapia antirretroviral altamente activa, seroprevalencia de VIH, cumplimiento y adherencia al tratamiento VIH.

SUMMARY

Objective: To identify alcohol consumption patterns associated with adherence to anti-retroviral therapy (ART) among HIV-infected patients. **Methods:** A cross-sectional study was conducted among 4000 patients above 18 years of age who received ART through the Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS- VIH/SIDA from 2004 in one hospital in Lima. We randomly selected 351 patients and performed the analysis from September 2017 to January 2018. Alcohol consumption was evaluated by measuring intake at least once per life, in the last year, in the previous six months, last month, and in the last seven days. Adherence was measured using the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). Prevalence ratios were calculated. The Comité de Ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia approved the study. **Results:** 74% were males; the mean age was 38 and 25% adhered to ART. An association between adherence and consumption in the last six months ($p=0.017$) and in the last month ($p=0.011$) with a prevalence rate of 1.158 ($1.022 < RP < 1.312$) and 1.167 ($1.037 < RP < 1.312$), respectively. **Conclusion:** Alcohol consumption in the last six and previous months is associated with lack of adherence to ART.

KEYWORDS: Alcohol drinking, antiretroviral therapy highly active, HIV Seroprevalence, HIV Treatment Adherence and Compliance.

INTRODUCCIÓN

La optimización de la adherencia a largo plazo a la terapia antirretroviral es obligatoria para mejorar la calidad de vida de las personas que viven con el VIH, y un factor determinante para su control. En lugares donde los servicios de salud son limitados y los pacientes cuentan con acotadas herramientas sobre su cuidado; es urgente comprender los factores asociados a una pobre adherencia a fin de abordarlos y proponer medidas estratégicas que aseguren el éxito de los cuidados.

Algunos estudios reportan falta de adherencia al TARV entre el 20% y 35% de los pacientes con VIH en algunos países de la región ^(1,2); porcentajes ciertamente altos que ponen en riesgo la efectividad del tratamiento.

El consumo de alcohol parece afectar negativamente la adherencia óptima al tratamiento antirretroviral ^(3,4) y su

abuso incrementa la vulnerabilidad para la infección por VIH ⁽⁵⁾. En una revisión sistemática se encontró que en 5 de 7 estudios longitudinales los pacientes que tuvieron una pobre adherencia al TARV presentaron uso dañino de alcohol, y que en 9 de 11 estudios transversales el resultado fue similar ⁽³⁾. Sin embargo, el impacto del consumo de alcohol en la adherencia parecería estar mediada por los patrones de consumo ⁽⁶⁾, que de definir mejor el rol que juegan en la adherencia al TARV las intervenciones podrían ser más precisas y efectivas.

El uso prolongado de alcohol deteriora la función del hígado, debilita el sistema inmunológico y aumenta el riesgo de efectos adversos de los fármacos ⁽⁷⁾. El consumo de alcohol tiene efectos en el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo; promueve reacciones inflamatorias que puede conducir a daño tisular y hace al organismo más vulnerable a virus y bacterias, así como a una progresión acelerada de la

infección⁽⁸⁾. Adicionalmente la desregulación de las respuestas inmunitarias normales, ocasionadas por el consumo de alcohol puede contribuir a hepatopatías, pancreatitis, inflamaciones gastrointestinales y del cerebro, así como a cáncer.⁽⁸⁾

Sin embargo, aunque existen estudios que reportan la asociación entre el consumo de alcohol y una pobre adherencia al TARV, no hay mucha precisión sobre los patrones del consumo de alcohol asociadas a esta pobre adherencia; así como al conteo de CD4 y carga viral^(9,10); en algunos casos no se ha encontrado asociación entre estas variables.⁽¹¹⁾

El estudio tuvo por objetivo identificar los patrones de consumo de alcohol asociados a la adherencia al TARV en pacientes con VIH de un hospital de Lima.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional, de corte transversal realizado en pacientes con VIH que acuden a la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS-VIH/SIDA (ESNITSS) en un Hospital Nacional de Lima del Ministerio de Salud (MINSA), "hospital docente de alta complejidad y referencia nacional", donde se administra tratamiento antirretroviral a pacientes derivados de los diferentes establecimientos de la zona norte de Lima"⁽¹²⁾. La evaluación se realizó entre los meses de abril de 2017 a enero 2018.

Población y muestra

El estudio se realizó sobre la base de 4 000 pacientes pertenecientes a la ESNITSS desde el 2004 que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 18 años, recibir TARV por más de tres meses y tener la voluntad de participar en el estudio. Se excluyó a pacientes hospitalizados o con enfermedad mental que limitara su voluntad o dependieran de un tercero para la toma de sus medicamentos.

El tamaño de la muestra fue calculado usando la fórmula para la estimación de proporciones, dado que se evaluaron diferentes patrones de consumo, se tomó como referencia el mayor porcentaje de patrón de consumo ($p=0,5$), requiriendo un total de 351 pacientes. Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente utilizando la función de número aleatorios de una hoja de cálculo; la muestra fue representativa. El marco muestral estuvo conformado por el listado del número de historias clínicas proporcionado por la ESNITSS. Tomando en cuenta que todos los pacientes del marco muestral debían ir

a recoger sus medicamentos, se marcó las historias clínicas de los pacientes seleccionados con números aleatorios, que debían ser invitados al estudio, si el paciente no aceptaba inmediatamente se invitaba al siguiente paciente en el orden de historias clínicas del marco muestral. Menos del 8% de pacientes no aceptaron participar en el estudio.

Los instrumentos fueron aplicados por las enfermeras del servicio, previamente capacitadas, se protegió en todo momento la identidad del paciente y se registró su participación con un código. Previa verificación de los criterios de selección y luego de aplicar el método de muestreo, las enfermeras invitaban a los pacientes a participar en el estudio, explicaban los objetivos de este, el propósito, riesgos, beneficios, derechos, información de contacto, se absolvían sus inquietudes, y luego se procedía a la firma del consentimiento informado.

Variables e instrumentos de recolección de datos

El consumo de alcohol fue considerado como ingesta de alguna bebida con contenido alcohólico, reportado por el propio sujeto, en diferentes patrones de medición: a lo largo de la vida, en el último año, en los últimos seis meses, en el último mes y en los últimos siete días. Se aplicó el AUDIT, para identificar a las personas con un patrón de consumo de riesgo⁽¹³⁾ cuando presentaban un puntaje mayor de 8. El AUDIT presenta una sensibilidad de 0,90, especificidad de 0,80 y confiabilidad de 0,86.⁽¹³⁾

La adherencia fue definida como el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico según indicación médica y evaluada mediante la aplicación del Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)⁽¹⁴⁾, esta información fue confirmada con el registro de asistencia al recojo de los medicamentos y la tarjeta de tratamiento. El SMAQ es instrumento de autoreporte, estructurado, con cuatro preguntas dicotómicas (SI/NO), una pregunta "semicuantitativa" y una pregunta con respuesta numérica "abierta". Se consideró no adherente cuando el paciente respondió a la "pregunta uno, tres o cuatro con sí, o la dos con no, o la pregunta cinco marcó las alternativas C, D o E y la pregunta seis con más de dos días. Cualquier respuesta en el sentido de no adherente se consideró no adherente"⁽¹⁴⁾. El test también estipula que si en la última semana, el paciente reporta haber tomado todas las dosis se le considera un adherencia del 95%, si olvidó tomar 1 o 2 dosis, el porcentaje de adherencia es de 58 a 94%; si olvidó tomar de 3 a 5 dosis, de 65 a 84% de adherencia; si olvidó tomar de 6 a 10 dosis, de 30 a

64% de adherencia y si olvidó tomar más de 10 dosis, se considera menos de 30% de adherencia. ⁽¹⁴⁾

El SMAQ presentó un nivel de confiabilidad de sensibilidad de 72%, especificidad del 91%, likelihood ratio de 7,94 ⁽¹⁵⁾, y la consistencia interna mediante el instrumento Morisky-Green Scale con un Kappa de 0,82 ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, al no ser un gold estándar se utilizó complementariamente ^(17,18), el registro de asistencia al recojo de tratamiento y la tarjeta de tratamiento.

En el estudio también se consideraron características de la muestra: como género (femenino y masculino), edad en años, nivel de instrucción autoreportado como analfabeto, primaria, secundaria, superior técnica, universitaria y sin formación; año de inicio en TARV, último conteo reportado en la Base de datos de la ESNITSS de CD4 en logaritmo base 10 y carga viral, así como coinfecciones registradas en la historia clínica con tuberculosis (TBC), hepatitis B, hepatitis C, y otras infecciones oportunistas y finalmente el registro previo en la historia clínica de acuerdo a la norma técnica vigente de abandono, suspensión, reinicio y fracaso.

Análisis de datos

Además de usar estadística descriptiva, para definir la asociación entre los diferentes patrones de consumo y la adherencia al TARV se calculó el Chi cuadrado y luego se estimó la razón de prevalencia (RP, IC 95%). Para las variables numéricas como conteo de CD4 y carga viral se evaluó la distribución con el test Kolmogorov Smirnov, encontrando valores de $p < 0,05$, por lo que al no presentar distribución normal se usó la Prueba U de Mann-Whitney para comparar los promedios de estas variables entre consumidores y no consumidores de alcohol. Finalmente se usó la correlación de Pearson para determinar la relación entre la carga viral y el CD4, así como el coeficiente de determinación entre ambas variables (r^2). El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico STATA v. 17 con licencia institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Nacional Cayetano Heredia donde se llevó a cabo la investigación y del Comité Institucional de Ética para Humanos (CIEH) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

La mayor parte de los sujetos participantes del estudio fue de sexo masculino (73,79%), y el rango de edad

del total de participantes fue de 26 a 48 años y un promedio de 37,89 años; de ellos cerca del 90% tenía algún tipo de instrucción en los diferentes niveles existentes (tabla 1).

Se evaluaron pacientes con diversos años de antigüedad en la ESNITSS, los más antiguos tenían más de 14 años (5,13%) en la estrategia. El 75,4% de pacientes se autorreportaron no adherentes; pero al evaluar cualitativamente la variable se encontró al 81,8% de pacientes con más de 95% de adherencia (tabla 1).

La mitad de los pacientes encuestados presentó un recuento de CD4 de 500 a más y una carga viral media de 1,19 \log_{10} (mediana = 1,28 \log_{10} y un rango intercuartil = 1,60 \log_{10}). Aproximadamente el 17% de los pacientes presentaron coinfección con TBC y poco más del 8% presentó abandono o reinició el TARV (tabla 1).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el consumo alguna vez en la vida de alcohol ($p=0,033$), en los últimos seis meses ($p=0,017$) y en el último mes ($p=0,011$) con la no adherencia al TARV (tabla 2). El consumo de alcohol en los últimos seis meses y en el último mes se encontraron como factores de riesgo de la no adherencia con un RP=1,158 (IC-95%=1,02-1,31) y RP=1,17 (IC-95%=1,04-1,31), respectivamente.

Se encontró diferencias estadísticamente significativas en los promedios de CD4 entre los pacientes que manifestaron haber consumido alcohol alguna vez en su vida ($p=0,02$), en el último año ($p=0,014$), en los últimos seis meses ($p=0,04$) y consumo de riesgo ($p=0,02$). También se encontró diferencias estadísticamente significativas en el promedio de carga viral sólo entre los pacientes que manifestaron haber consumido alcohol en el último año ($p=0,02$) (tabla 3).

Si bien no se encontró relación entre la adherencia al TARV, CD4 y carga viral, se observa de manera gráfica la relación entre los patrones de consumo de alcohol asociados a la adherencia TARV (gráfico 1), y la relación de algunos de ellos con el recuento de CD4 y carga viral. Así mismo se puede observar una correlación inversa entre CD4 y carga viral (-0,35), identificando con el coeficiente de determinación que el 12% del valor del CD4 determinaría la carga viral en el paciente con VIH en TARV.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con VIH en TARV participantes del estudio.

Características	n	%
Género		
Masculino	259	73,79
Nivel de Instrucción		
Analfabeto	1	0,29
Primaria	20	5,7
Secundaria	168	47,86
Superior Técnica	56	15,95
Universitaria	68	19,37
Sin información	38	10,83
Año de inicio de TARV		
2004 y antes	18	5,13
2005 – 2009	106	30,2
2010 – 2014	141	40,17
2015 – 2018	86	24,5
Adherencia	88	25,07
Nivel de Adherencia		
95% a 100%	287	81,77
85% a 94%	54	15,38
65% a 84%	2	0,57
Menos del 64%	8	2,28
CD 4		
Menos de 200	27	7,69
De 200 a 499	137	39,03
De 500 a más	178	50,71
Sin información	9	2,56
Carga Viral log ₁₀		
CV Indetectable (<50)	216	61,54
CV Indetectable (<100)	219	62,39
Coinfección TB - VIH	61	17,38
Coinfección Hepatitis B VIH	10	2,85
Coinfección Hepatitis C VIH	4	1,14
Otras infecciones oportunistas	49	13,96
Abandono	31	8,83
Suspensión	2	0,6
Reinicio	30	8,55
Fracaso	26	7,41

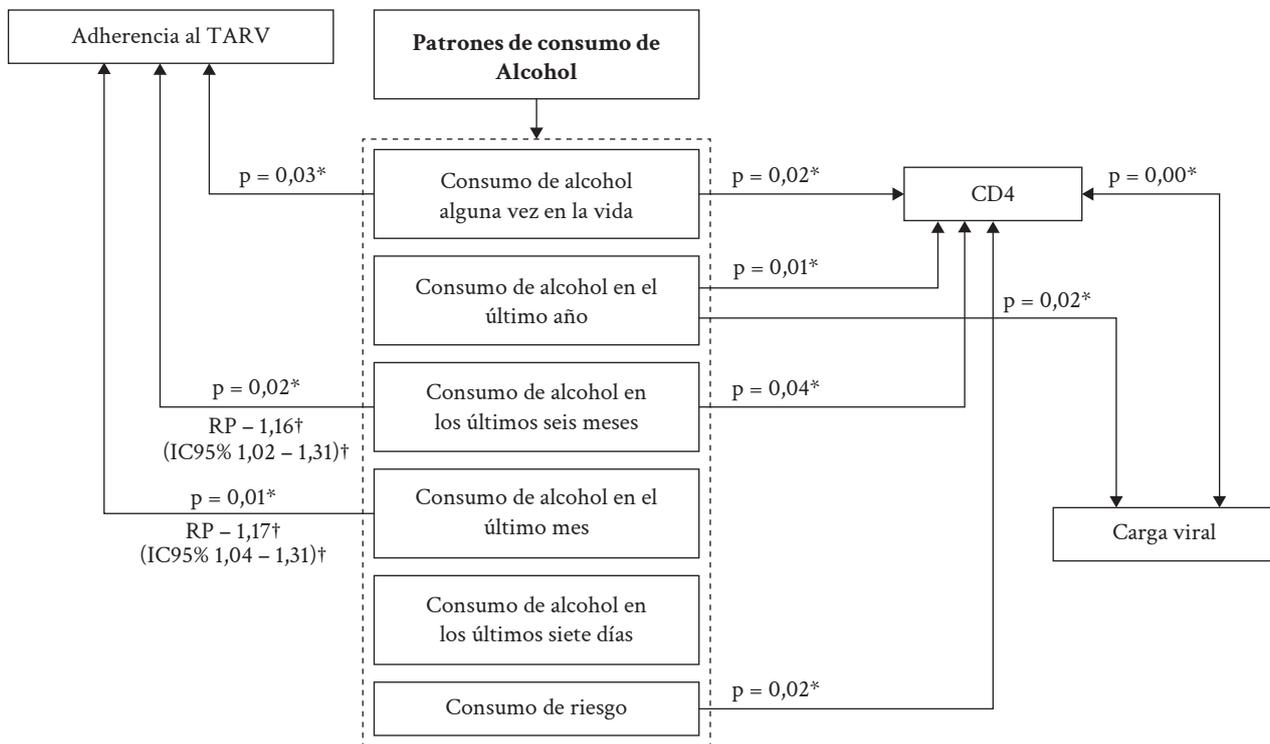
Tabla 2. Asociación entre Adherencia al TARV en pacientes con VIH en TARV y consumo de alcohol.

Patrones de Consumo de alcohol	Adherencia						Chi cuadrado	P*	RP [†]	(IC - 95%)
	NO	%	SI	%	Total	%				
Consumo de alcohol alguna vez en la vida										
SI	263	99,24	82	95,35	345	98,29	5,85	0,033*	2,29	0,74 – 7,10
NO	2	0,76	4	4,65	6	1,71				
Consumo de alcohol en el último año										
SI	206	77,74	58	67,44	264	75,213	3,68	0,055	1,15	0,98 – 1,35
NO	59	22,26	28	32,56	87	24,786				
Consumo de alcohol en los últimos seis meses										
SI	156	58,87	38	44,19	194	55,27	5,65	0,017*	1,16 [‡]	1,02 – 1,31 [‡]
NO	109	41,13	48	55,81	157	44,729				
Consumo de alcohol en el último mes										
SI	131	49,43	29	33,72	160	45,584	6,44	0,011*	1,17 [‡]	1,04 – 1,31 [‡]
NO	134	50,57	57	66,27	191	54,415				
Consumo de alcohol en los últimos siete días										
SI	95	35,85	24	27,91	119	33,903	1,82	0,177	1,09	0,97 – 1,23
NO	170	64,15	62	72,09	232	66,096				
Consumo de Riesgo										
SI	18	6,79	6	6,98	24	6,837	0	0,953	0,99	0,78 – 1,26
NO	247	93,21	80	93,02	327	93,162				

* p < 0,05 – estadísticamente significativo; [†]Razón de prevalencia, [‡]RP (IC 95%) > 1 – riesgo.**Tabla 3.** Promedio de conteo de CD4 y carga viral en pacientes con VIH en TARV que consumen alcohol.

Consumo de alcohol	CD4			Carga viral		
	Media	SD	Prueba U de Mann-Whitney	Media	SD	Prueba U de Mann-Whitney
Consumo de alcohol alguna vez en la vida						
SI	530,08	250,29	0,02*	1,21	1,4	0,71
NO	844	366,06		0,82	0,93	
Consumo de alcohol en el último año						
SI	551,29	248,8	0,01*	1,11	1,33	0,02*
NO	485,8	270,73		1,52	1,54	
Consumo de alcohol en los últimos seis meses						
SI	555,41	254,11	0,04*	1,14	1,33	0,37
NO	510,21	255,56		1,29	1,46	
Consumo de alcohol en el último mes						
SI	556,87	236,87	0,08	1,09	1,34	0,15
NO	517,31	269,53		1,31	1,43	
Consumo de alcohol en los últimos siete días						
SI	546,89	233	0,25	1,09	1,38	0,19
NO	529,63	266,7		1,27	1,39	
Consumo de Riesgo						
SI	421,04	259,91	0,02*	1,54	1,55	0,11
NO	543,84	253,45		1,18	1,38	

* p < 0,05 – estadísticamente significativo



* $p < 0,05$ – estadísticamente significativo, † Razón de prevalencia = RP (IC 95%) > 1 – riesgo

Gráfico 1. Relación de consumo de alcohol, adherencia, conteo de CD4 y carga viral en pacientes con VIH que reciben TARV.

DISCUSIÓN

Con el objetivo de identificar los patrones de consumo de alcohol asociados a la adherencia al TARV en pacientes con VIH se realizó este estudio en un hospital de Lima.

De acuerdo con los resultados se puede precisar que la asociación entre la adherencia al TARV es diferente según el patrón de consumo de alcohol reportado por el paciente que recibe TARV. La no adherencia al TARV se asocia con los pacientes que reportaron consumo de alcohol alguna vez en la vida, en los últimos seis meses y en el último mes; pero de ellos, solo entre los que consumieron alcohol en los últimos seis meses y en el último mes se demuestra una relación significativa de riesgo con una falta de adherencia al TARV (tabla 2).

Estudios realizados en otros contextos, demostraron que el consumo reciente de alcohol fue el factor predictivo más importante de la pobre adherencia al TARV ^(3,19), y por el contrario una mejor adherencia se relaciona con la abstinencia reciente de alcohol ⁽⁴⁾.

De manera similar se muestran diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios de CD4 entre los pacientes con VIH que manifiestan haber tenido consumo de alcohol alguna vez en la vida, en el último año y en los últimos seis meses, así como en aquellos que presentaron consumo de riesgo ($p < 0,05$).

El consumo de alcohol se asocia con carga viral no suprimida ^(7,20), sin embargo, en el presente estudio sólo se encontró diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios de carga viral entre los pacientes con VIH que manifestaron haber consumido alcohol solo en el último año comparados con quienes manifestaron no haber consumido en el mismo periodo de tiempo ($p = 0,018$) (tabla 3).

El consumo de alcohol varía principalmente según la intensidad de consumo y frecuencia, el 55% de las personas con VIH y en TARV del presente estudio manifestaron haber consumido alcohol en los últimos seis meses, el 45% en el último mes y el 34% lo consumieron en los últimos siete días.

Es por esta razón, que dada la gran variabilidad de los patrones de consumo y la poca estabilidad de estos en el tiempo, es importante continuar realizando estudios para comprender mejor la relación entre consumo de alcohol y progresión de la enfermedad. Cabe manifestar que, en la presente investigación, si bien se logra demostrar la asociación entre adherencia al TARV y algunos patrones de consumo y entre la carga viral y el CD4 también con algunos patrones de consumo, no siendo necesariamente los mismos; como análisis secundario cabe manifestar que no se logró demostrar la asociación entre adherencia al TARV, la carga viral y el CD4.

Cómo puede verse en el gráfico 1, si bien las relaciones se configuran mediadas por algunos patrones de consumo de alcohol, no se presenta una relación directa y lineal entre el consumo de alcohol, falta de adherencia y afectación de los valores de CD4 con el consecuente incremento de la carga viral. Un estudio realizado en Brasil encontró que si bien los pacientes dependientes del alcohol tuvieron nueve veces más probabilidades de tener un recuento de células CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ ($p < 0,01$), esta asociación fue independiente de la adherencia al TARV ⁽²¹⁾. Por otro lado, algunos estudios no encuentran asociación entre el consumo de alcohol y cambios en los valores de CD4 ⁽²²⁾ y carga viral ⁽²³⁾ y otros que si bien no encuentran una asociación directa entre alcohol y carga viral, si identifican la mediación de la pobre adherencia al TARV en esta relación. ⁽²⁴⁾

El impacto fisiológico del consumo de alcohol sobre el sistema inmunitario ha sido sustentado por varias investigaciones ^(7,8), incluyendo modelos animales; sin embargo los estudios observacionales no terminan siendo concluyentes sobre la dinámica del consumo de alcohol en la progresión de la enfermedad en pacientes con VIH que reciben TARV, esto es particularmente importante porque identificar con claridad la relación entre las características del consumo de alcohol que afecta directamente la progresión de la enfermedad por VIH permitiría focalizar las intervenciones para mejorar el impacto del tratamiento en este grupo de personas.

La diferencia de los resultados obedece a una miríada de factores vinculados, desde los patrones de consumo, como muy bien se evidencia en el presente estudio, hasta las formas de medición de la adherencia al TARV, cuya confiabilidad termina siendo discutible cuando se basa en el autorreporte; hasta los factores vinculados a un organismo más vulnerables por la malnutrición, comorbilidad o stress y depresión.

Si bien, en el presente estudio la medición del consumo se realiza en un momento determinado al igual que la adherencia, cómo se sabe el consumo de alcohol es multifactorial, así como la omisión del consumo de algún medicamento de la TARV. Una limitación del estudio es que no se evaluó si la omisión del consumo de medicamentos fue el mismo día que la persona que vive con VIH-SIDA (PVVS) consumió alcohol. Braithwaite et al ⁽²⁵⁾. demostraron en su estudio, que incluyó “seguimiento de la línea de tiempo”, esto es identificaron si el consumo de alcohol en un día en particular se asoció con el no cumplimiento de los medicamentos recetados ese mismo día; que aún los abstinentes omitieron la dosis de TARV el 2.4% de los días encuestados y los bebedores no compulsivos la omitieron en el 3.5% de los días que consumieron, 3,1% de los días post consumo y el 2,1% de los días sin consumo ($p < 0,001$). Explorar la ausencia de consumo de medicamentos del TARV el mismo día o el día siguiente del consumo de alcohol, daría evidencia sólida de la relación causal entre el consumo de alcohol y la adherencia. Sin embargo, hacer este seguimiento involucraría mayores recursos dado que el paciente solo llega al servicio cada mes o cada dos meses a recibir su tratamiento para el mes.

Otra limitación del estudio fue realizar la evaluación del consumo de alcohol a través del autorreporte, que como es sabido, de acuerdo con la literatura tiene limitaciones por el juicio subjetivo en la respuesta ⁽²⁶⁾. Sin embargo, por un lado, es una forma de evaluación rápida, eficiente y aceptada internacionalmente, y por otro lado al usar dos pruebas, se puede asegurar la consistencia de las respuestas.

Por otro lado, en el presente estudio fueron incluidas todas las PVVS que en ese momento estaban recibiendo TARV, sin discriminar por año de inicio de TARV. Si bien, por un lado, este diseño permite conocer la prevalencia general de consumo de alcohol, así como de la adherencia, no permite inferir causalidad. Esto es particularmente importante para los bebedores pesados. Como puede verse los pacientes que manifestaron tener un consumo de riesgo presentan valores promedio de CD4 inferiores a quienes manifestaron no tener este tipo de consumo ($p=0,019$) (tabla 3). No ocurre esta misma situación para quienes reportaron consumo de alcohol el último año o en los últimos seis meses, donde puede verse un promedio mayor de CD4 y de manera consistente, para el caso de consumo de alcohol en el último año, una menor carga viral. Este hallazgo no implica que el consumo de alcohol tenga un efecto positivo en la

mejora del paciente, por el contrario lo que podría implicar es que es necesario fortalecer la evaluación del consumo con preguntas sobre la cantidad de consumo de bebida alcohólica por vez, frecuencia de consumo en el periodo de tiempo evaluado y concentración de alcohol o tipo de bebida. ⁽²⁶⁾

A manera de conclusión, es posible decir que el consumo de alcohol en el último mes y en los últimos seis se asocian a una falta de adherencia al TARV; lo que implica que no todos los patrones de consumo se asocian directamente con la pobre adherencia y por ello se hace necesario monitorear el consumo y tomar medidas en varios momentos del TARV. Es sumamente importante realizar una valoración más completa del consumo de alcohol que permita tener un diagnóstico preciso y evaluar de manera permanente los cambios que ocurren o podrían ocurrir en el tiempo principalmente aplicando intervenciones para disminuir la conducta de consumo. En tal sentido el monitoreo del consumo de alcohol en los pacientes con VIH en TARV reviste mayor importancia, que tan solo la evaluación al inicio del tratamiento.

Agradecimientos:

Se expresa un reconocimiento especial a la Lic. Sysy Villanueva por su apoyo invaluable en el servicio y al Dr. Eduardo Gotuzzo y Dra. Elsa Gonzáles, sin su ayuda no hubiera sido posible la ejecución del proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho PP, Barroso SM, Coelho HC, Penaforte FR de O. Factors associated with antiretroviral therapy adherence in adults: an integrative review of literature. *Cien Saude Colet.* 22 de julio de 2019; 24:2543-55. doi: 10.1590/1413-81232018247.22312017.
2. Silva JAG, Dourado I, Brito AM de, Silva CAL da. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica.* Junio de 2015; 31:1188-98. doi: 10.1590/0102-311X00106914.
3. Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug Alcohol Depend.* 1 de diciembre de 2010;112(3):178-93. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014.
4. Chander G, Lau B, Moore RD. Hazardous Alcohol Use: A Risk Factor for Non-Adherence and Lack of Suppression in HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de diciembre de 2006;43(4):411-7. doi: 10.1097/01.qai.0000243121.44659.a4.
5. Shuper PA, Neuman M, Kanteres F, Baliunas D, Joharchi N, Rehm J. Causal Considerations on Alcohol and HIV/AIDS — A Systematic Review. *Alcohol Alcohol.* 1 de marzo de 2010;45(2):159-66. doi: 10.1093/alcalc/agg091.
6. Braithwaite RS, Bryant KJ. Influence of Alcohol Consumption on Adherence to and Toxicity of Antiretroviral Therapy and Survival. *Alcohol Res Health.* 2010;33(3):280-7.
7. Neuman MG, Schneider M, Nanau RM, Parry C. Alcohol Consumption, Progression of Disease and Other Comorbidities, and Responses to Antiretroviral Medication in People Living with HIV. *AIDS Res Treat.* 2012;2012 :751827. doi: 10.1155/2012/751827.
8. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159-70.
9. Wu ES, Metzger DS, Lynch KG, Douglas SD. Association between Alcohol Use and HIV Viral Load. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 de abril de 2011;56(5):e129-30. doi: 10.1097/QAI.0b013e31820dc1c8.
10. Capasso A, Brown JL, Safonova P, Belyakov N, Rassokhin V, DiClemente RJ. Heavy Alcohol Use is Associated with Lower CD4 Counts among Russian Women Living with HIV: A Multilevel Analysis. *AIDS Behav.* 1 de noviembre de 2021;25(11):3734-42. doi: 10.1007/s10461-021-03270-4.
11. Kowalski S, Colantuoni E, Lau B, Keruly J, McCaul ME, Hutton HE, et al. Alcohol Consumption and CD4 T-cell count response among persons initiating antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de diciembre de 2012;61(4):455-61. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182712d39.
12. Transparencia HCH. Misión y Visión del Hospital Nacional Cayetano Heredia [Internet]. [citado 28 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/hnch/institucional>
13. Babor, Thomas F., et al. Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (2001): 1-40.
14. Ministerio de Salud. NTS N° 097-MINSA/DGSP-V.03. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)-Resolución Ministerial-N° 215-2018/MINSA [Internet]. [citado 15 de octubre de 2018]. Disponible en:

- https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/187987/187482_R.M_215-2018-MINSA.PDF20180823-24725-6ni25d.PDF?v=1535061635
15. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. marzo de 2002;16(4):605. doi: 10.1097/00002030-200203080-00012.
 16. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología (Madrid)*. 2011 [Citado 15 de octubre de 2018];31(6):690-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000600011&lng=es.
 17. WHO [Internet]. WHO | Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Accion. [citado 15 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 18. Chesney MA. The Elusive Gold Standard: Future Perspectives for HIV Adherence Assessment and Intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. diciembre de 2006;43:S149 -55. doi: 10.1097/01.qai.0000243112.91293.26..
 19. Denison JA, Packer C, Stalter RM, Banda H, Mercer S, Nyambe N, et al. Factors Related to Incomplete Adherence to Antiretroviral Therapy among Adolescents Attending Three HIV Clinics in the Copperbelt, Zambia. *AIDS Behav*. marzo de 2018;22(3):996-1005. doi: 10.1007/s10461-017-1944-x.
 20. Kelso-Chichetto NE, Plankey M, Abraham AG, Ennis N, Chen X, Bolan R, et al. Association between alcohol consumption trajectories and clinical profiles among women and men living with HIV. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2 de enero de 2018;44(1):85-94. doi: 10.1080/00952990.2017.1335317.
 21. Malbergier A, Amaral RA do, Cardoso LD. Alcohol dependence and CD4 cell count: is there a relationship? *AIDSCare*. 2 de enero de 2015;27(1):54-8. doi: 10.1080/09540121.2014.947235.
 22. Hahn JA, Cheng DM, Emenyonu NI, Lloyd-Travaglini C, Fatch R, Shade SB, et al. Alcohol Use and HIV Disease Progression in an Antiretroviral Naïve Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 15 de abril de 2018;77(5):492-501. doi: 10.1097/QAI.0000000000001624.
 23. Long JE, Richardson BA, Wanje G, Wilson KS, Shafi J, Mandaliya K, et al. Alcohol use and viral suppression in HIV-positive Kenyan female sex workers on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 24 de noviembre de 2020;15(11):e0242817. doi: 10.1371/journal.pone.0242817.
 24. Sarna A, Singh R, Schensul J, Gaikwad S, Joshi K, Malye R, et al. Viral load outcomes in a cohort of alcohol-consuming people living with HIV receiving antiretroviral therapy in Mumbai, India. *Int J STD AID*. 11 de junio de 2020;31. doi: 10.1177/0956462420921731.
 25. Braithwaite RS, McGinnis KA, Conigliaro J, Maisto SA, Crystal S, Day N, et al. A Temporal and Dose-Response Association Between Alcohol Consumption and Medication Adherence Among Veterans in Care. *Alcoholism: Alcohol Clin Exp Res*. 1 de julio de 2005;29(7):1190-7. doi: 10.1097/01.alc.0000171937.87731.28.
 26. Musayón-Oblitas Y, Cárcamo C, Gimbel S, Echevarría J, Graña A. Validez de la evaluación del consumo de alcohol establecido en la norma técnica de atención integral del adulto con infección por el VIH. *Rev Méd Hered*. 24 de enero de 2023;33(4):265-71. <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v33i4.4405>.

DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v36i1.5439>

Myths and beliefs about diabetic foot: A cultural study in outpatients with type 2 diabetes at the Hospital Regional de Lambayeque

Mitos y creencias sobre el pie diabético: Un estudio cultural en pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 del Hospital Regional de Lambayeque

Eglee Tais Córdova López^{1,a} , Blanca Katiuzka Loayza-Enríquez^{2,b,c} , Franco Ernesto León Jiménez^{3,d,e} 

¹ Centro de Salud Bajo Ihuamarca, San Ignacio-Cajamarca, Peru.

² Escuela de Medicina. Universidad San Martín de Porres. Chiclayo, Peru.

³ Escuela de Medicina. Universidad César Vallejo. Trujillo-Peru.

^a General Physician

^b Nurse

^c Doctor in Social Welfare

^d Internal Medicine Specialist

^e Magister in Clinical Epidemiology

Cite as:

Córdova ET, Loayza-Enríquez BK, León FE. Myths and beliefs about diabetic foot: A cultural study in outpatients with type 2 diabetes at the Hospital Regional de Lambayeque. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 26-36. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5439

Received: 21/05/2024

Accepted: 10/12/2024

Financing Statement and disclosure of interest conflicts:

The authors financed the study, who declared no conflicts of interest.

Author contribution:

ETCL: conceptualized the study, collected the data, and wrote the first draft. **BKLE:** conceptualized the study, designed the methodology, collected the data, and wrote the first draft.

FELJ: conceptualized the study, designed the methodology. All authors reviewed and approved the final version.

Correspondence:

Franco Ernesto León-Jiménez
Email: francoernestole@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

SUMMARY

Objective: To analyze and explore beliefs, myths, and fears about the care of diabetic foot (DF) in a hospital in northern Peru. **Methods:** A qualitative and analytic study was carried out using semi-structural interviews applied to patients recruited through a convenient sample limited by thematic saturation among individuals attending the Diabetic Foot Unit of Hospital Regional Lambayeque. The results were registered, transcribed, coded, and categorized manually with thematic analysis. **Results:** Ten individuals were interviewed. Three categories were obtained: a. myths and beliefs about the genesis of DF; *unknown and spontaneous origin, the religion imposes the belief that DF are the results of divine punishment, magico-religious causes (witchcraft), or inadvertent lesions.* B. myths and beliefs around management: *avoid food that exacerbates DF, use of anti-inflammatory herbs, and request for a sorcerer consultation or auto prescription.* C. living with fears and anxiety: *amputation and limitations.* **Conclusion:** Myths and beliefs were identified that need to be taken into account by healthcare professionals to improve the management of DF.

KEYWORDS: Diabetic foot, culture, fear, patient education, interview, traditional medicine.

RESUMEN

Objetivo: Analizar y explorar las creencias, mitos y miedos sobre el cuidado del pie en pacientes con pie diabético (PD) en un hospital del norte del Perú. **Material y métodos:** Estudio cualitativo, con paradigma interpretativo y tipo análisis temático, mediante entrevistas semiestructuradas a personas de la Unidad de Pie diabético del Hospital Regional Lambayeque, reclutados mediante muestreo por conveniencia y delimitado por saturación temática. Los resultados fueron registrados, transcritos, codificados y categorizados manualmente con análisis temático. **Resultados:** Se entrevistaron diez personas con Diabetes tipo 2; se obtuvieron tres categorías: a. Mitos y creencias sobre la aparición de úlceras de pie diabético (UPD): *origen desconocido y generación espontánea, la religión impone la creencia de que las UPD son castigos divinos, causas mágico-religiosas (brujería) y lesiones inadvertidas*; b. Mitos y creencias en torno al tratamiento: *evitar alimentos que empeoren las heridas, uso de hierbas antiinflamatorias, recurrir a prácticas de brujería y automedicación*; c. Vivir con miedos e inquietudes: *amputación y limitaciones*. **Conclusión:** Se identifican mitos, creencias y miedos que podrían impactar en la salud de los pacientes y que el personal de salud debe tener en cuenta para favorecer aquellas creencias positivas que complementan los tratamientos con eficacia comprobada.

PALABRAS CLAVE: Pie diabético, cultura, miedo, educación del paciente, entrevista, medicina tradicional.

INTRODUCTION

Diabetic foot ulcers (DFU) occur in 6,3% of patients with diabetes worldwide ⁽¹⁾, with the lifetime probability of developing at least one ulcer in 17-34% ⁽²⁾. DFU is associated with non-traumatic amputation with increased mortality. ⁽³⁾

The etiology of DFU has two major aspects: vascular insufficiency and diabetic neuropathy; the absence of metabolic control will determine the appearance of ulcer infections, necrosis, osteomyelitis, sepsis and potentially amputations and death. Prevention depends on standardized diabetes education for the reality of the patient and the development of self-care. ⁽⁴⁾

The number of amputations has not decreased in recent years. Social determinants of health play a fundamental role: unemployment, access to insurance and educational level, to name a few ⁽⁵⁾. Zhang et al. ⁽⁶⁾, in a systematic review (SR) of 67 studies, found that increases in age, male gender, longer disease time, and lifestyle increase the risk of DFU.

One intervention that has been shown to be useful in the prevention and treatment of DFU is structured education, in relation to self-care and acquisition of patient and family competencies ⁽⁷⁾. However, in a 2014 SR of 5 studies that evaluated the effect of structured

education on knowledge and the incidence of DFU, no beneficial effect was found ⁽⁸⁾. Another 2019 SR of 13 studies, which evaluated the usefulness of education on self-efficacy, behavior and knowledge of self-care in people with diabetes regarding their feet, found that the evidence was inconclusive and that a qualitative approach was needed. ⁽⁹⁾

On the other hand, Oni D. et al. ⁽¹⁰⁾, in a SR of 9 qualitative studies in 2020, found that patients with DFU had different perspectives on prevention and care, unrelated to those proposed in guidelines of standard education. No studies of Latin American patients were included.

Improvement in knowledge does not ensure changes in behavior. The former is internalized in the person through teaching, which should not only provide information, but also incorporate what is learned, so that it can be integrated into their lives to improve health. ⁽¹¹⁾

In some cultures, illness could be explained by factors and classified as related to the individual, nature, social relationships and/or the supernatural sphere ⁽¹²⁾. The cultural aspects and the representations that patients with Type 2 Diabetes give to their disease affect adherence and efficacy of educational programs. In Burma, Wha et al. ⁽¹³⁾, found that Bamars, had some

misconceptions about causes and management of their disease that are influenced by their cultural beliefs and practices. Weiler et.al. ⁽¹⁴⁾, in the United States, found several sociocultural conceptions that impact diabetes self-management practices for the Latino migrant with Type 2 Diabetes. In Uganda, Hjem et.al. ⁽¹⁵⁾, found that most respondents mentioned supernatural factors and part of 'God's plan'.

Qualitative research in this field has demonstrated that it is vital to consider perceptions, beliefs, attitudes and myths as Coffey L et al. ⁽¹⁶⁾, found in 2019 in a qualitative ethnographic meta-synthesis of 42 studies on DF.

In the Hospital Regional de Lambayeque, there is evidence that patients with DFU who go for consultation and emergency care have a high frequency of amputations, mortality and unfavorable evolution in follow-up. ⁽¹⁷⁾

It is necessary to look at the problem from the worldview of the patient and family caregiver and take into account myths, beliefs and fears. Lambayeque has a rich history of mythical-religious system of beliefs and practices of pre-Hispanic origin ⁽¹⁸⁾, so people could have a different worldview of the problem. Therefore, the objective of the study was to explore the beliefs, myths and fears about foot care in patients with DF in a hospital in northern Peru.

METHODS

For the report of methods and results, the following format was used: *Standards for Reporting Qualitative Research: A Synthesis of Recommendations*, of the Academic Medicine in 2014. ⁽¹⁹⁾.

Design: Study with a qualitative approach, interpretative paradigm, thematic analysis type, developed in three stages: description, reduction and interpretation. The researcher responsible for the in-depth interviews, and the data treatment process, was a licensed graduate in nursing, qualitative researcher, university lecturer (BKLE), that did not work in the care of these patients and with no relationship with them, either. The researcher responsible for taking notes and recording the interviews was a student who was in the last year of human medicine (ETCL) who had no relationship with the patients and was trained by the above-mentioned researcher.

Setting: Outpatient clinic of the Unidad de Pie Diabético del Hospital Regional Lambayeque,

managed by the Ministerio de Salud del Perú, Level III health centre; it is a highly complex referral hospital in northern Peru. Data collection was conducted between January-March 2020.

Population: Patients with DFU of any stage treated and followed in the unit. Inclusion criteria: Age over 18 years, with more than 10 years with type 2 diabetes, with or without previous amputation. Exclusion criteria: use of a language other than Spanish, cognitive impairment, and acute disease at the time of the interview.

Sample and sampling: Sampling was made by convenience from the list of patients seen in consultation, who agreed to participate in the study. The sample size was up to reaching thematic saturation of the information.

Data collection techniques and instruments:

A semi-structured interview guide prepared by an internist and a qualitative researcher and a sociodemographic data sheet were used for data collection; the interviews were conducted in an outpatient setting of the hospital reserved for the study, with a duration of 45 minutes. For the interviews, patients were assigned a code: Capital P followed by a correlative Arabic number. The interviews were recorded on a smartphone and field notes were also collected by ECL. The audio recording was carried out by BLE, with expertise in this process.

The data treatment process was manual, following the phases of Thematic Analysis proposed by Braun and Clarke. This process identifies, analyses and reports patterns (themes) within the data collected; it organizes details and allows the interpretation of the data to find repeated patterns of meaning ⁽²⁰⁾. The methodology was: transcription, text reduction and discovery phase; study "themes" were obtained, then classified into categories according to their common content. Finally, the coding phase consisted in the following: relevant fragments were associated with a theme category through a code (number). While the analysis was being carried out, the coding and categories were redefined to fit the data. Finally, participants reviewed the texts obtained and agreed with the analysis and the results (credibility criterion).

The definitions of myth and belief considered for the study are shown below.

Myth: According with Taype ⁽²¹⁾, a social construction of different individuals that is propagated by society, lacks an author and tries to explain a phenomenon, even though it has no scientific basis; it is part of a culture, which tends to consider them as true; it is an opposition to truth and reality that tries to explain something outside rationality.

Belief: According with Diez ⁽²²⁾, a reflexive idea assumed by society and which the subject considers true and adopts as an interpretation of his or her reality; furthermore, the subject has objective reasons for considering it so.

Ethical aspects:

An Informed Consent form was used, which explained the objective of the study, the confidentiality of the information and the voluntary nature of their participation. At the end of the interviews, an informative diptych on foot care was handed out. The project was approved by the Comité de Ética en Investigación of the Hospital Regional Lambayeque, through Resolution No. 0811-111-19 CEI.

RESULTS

Ten patients with Type 2 Diabetes, aged 41-83 years, 10-30 years of disease time and with 3-24 months with

DFU were interviewed; the rest of the characteristics are shown in table 1.

In the thematic analysis, three categories (numbers), 11 subcategories (letters) and 16 units of meaning were obtained. The categories were: 1. Myths and beliefs around the onset of DFU, 2. Myths and beliefs around the treatment of DF wounds and 3. Living with concern and fears: table 2

Table 1. General characteristics of all participants.

General data	n
Age (years) (X ± SD)	57 ± 14
Years with diabetes (X ± SD)	17.1 ± 6.5
Years with DFU (X ± SD)	7.6 ± 6.3
Gender	
Male	4
Female	6
Use of NPH Insulin	7
Previous amputation	4

X= mean; SD= standard deviation; DF: Diabetic foot; NPH: neutral protamine of Hagedorn Insuline; DF= diabetic foot

Table 2. Categories, subcategories and units of meaning from the discourse analysis.

Categories	Subcategories	Units of meaning
1. Onset of DFU	a. Unknown origin	Tight shoe
	b. Divine punishment	Wounded by God's punishment
	c. Product of sorcery	"Harmful beliefs" / sorcerers / superstitions
	d. Product of inadvertent injury	
2. Treatment of DFU	a. Restriction of fish intake	Use of natural products
	b. Use of anti-inflammatory herbs	Use of herbs
	c. Healing sorcery practices	Animal healing beliefs
	d. Self-medication	Myths and beliefs regarding wounds
		Limitation of foods
		Wound "festering"
		Self-medication by pharmacists
		Deficient foot care
3. Living with fears and concerns	a. Infection of wounds	Postponement of self-care due to work
	b. Concern of amputation	Fear of amputation
	c. Concern of limitation of movement	Fear of regrowth-infection of the wound
		Amputation-limitations of diary activities
		Concern of staying in a wheelchair

1. Myths and beliefs around the onset of DFU:

1.a Some participants stated that DFU are of unknown origin and of almost spontaneous generation:

"My wound originated without knowing why; I got a blister "out of the blue". I did not think it was because of my diabetes. I did not treat it..., and the next day my fingers were black, but they did not hurt. When I went to the orthopedist, he told me that my foot had to be amputated..." (P5).

"My wound originated without knowing why. One day I just woke up with a wound, a blister" (P5).

1.b In other people, religiosity imposes the belief that DFU are a divine punishment, making people who have them deserving of suffering them:

"I believe that there are no situations that favor having diabetic foot, because they are punishments from God, for the mistakes we have made" (P10).

1.c Another myth shared by the interviewees are the magical-religious causes such as sorcery:

"At first I did not believe ... because sometimes God punishes the actions we commit, and when I got my foot wound ..., that is when I suspected the neighbor who gave me the shoes. So, I went to a witch doctor who told me that I had hurt myself and did some cleansing" (P8).

"...Yes, there are situations that favor having a diabetic foot because my children took me to private doctors, ... with negative tests for some disease; I went to a witchdoctor, and he told me that someone wanted to kill me" (P9).

1.d Another belief for the genesis of DFU is inadvertent injuries:

"...I worked as a shoemaker, I fixed some sneakers that belonged to my son and I adapted them to my feet, then that sneaker squeezed me and the wounds on my feet started from there" (P3).

"...I was walking with sandals, and a nail was inserted in it, I did not notice it, after several days when I felt numbness in my big toe, affecting the other toes of the same foot, with a putrid smell, only

the bone was noticeable, maybe it was due to an infection" (P2).

"My wound originated from a toenail on my left foot; I cut it, but it got infected..." (P8).

"...I cut my nails wrong. I got a small pimple and burst it; the next day my toe felt cold and on the third day I noticed it was black. I did not use anything "I continued living in a regular manner". After some time, I went to the hospital where they cut my finger" (P6).

2. Myths and beliefs around the treatment of DFU

2.a Eliminating red meat, fish and pork from the diet is a belief that is referred to in order to prevent the progression of the injury:

"Actions that I can improve in having diabetic foot are: not eating fish (mackerel and jack mackerel) because they "fester" the wounds" (P4).

"I take care of my feet daily, avoiding sweets, pork, beef, fish because they can "fester" the wound" (P2).

"Actions that can improve having diabetic foot are avoid eating red meat because it "festers" my wounds" (P6).

When patients were cross-examined, they reported that "festering" was equivalent to "infecting the wound".

2.b The use of anti-inflammatory herbs, in drinks or by direct application to ulcers, constitute alternative treatments that are the product of the cultural beliefs of the participants:

"...An empirical person treated me and prescribed me: anti-inflammatory herbs, followed by pills. Also, my cousin from the highlands told me that diabetes can be cured with jungle grass (he does not remember the name)" (P2).

"When I realized I had a wound on my foot, I started to use ointments and plantain" (P1).

"Actions that I can improve for having diabetic foot are drinking water to control glucose (like time water)" (P4).

"I take care of my feet on a daily basis, with mango leaf, useful for not increasing sugar" (P7).

2.c Going to non-medical personnel is also a practice found in the participants:

"I think that there are situations that are favorable when having diabetic feet, I went to have my feet cleaned with guinea pig, and they told me that all the bad was expelled" (P3).

2.d Some people reported self-medication.

"When I realized I had a wound on my foot, I started using ampoules and products from the pharmacy" (P1).

"When I realized I had a wound, I used crushed pills because it was oozing, and I continued like that for 2 or 3 days, but I did not see any improvement" (P10).

"... I got a small dry blister, I only felt pain, but I continued to work for about 1 month, then I had chills, fever and swelling in my leg..." (P3).

3. Concern and fears related to their evolution:

3.a /3.b. Fear of being amputated and re-infections were found

"My big fear is that the wound gets infected" (P1).

"My big fear is that the disease will emerge again because they amputated my finger" (P2).

3.c The fear of amputation is partly due to the limitations it would generate in their functional capacity:

"My big fear is that they will amputate my foot because I work, and I would have many limitations. That is why I take my precautions" (P4).

"My big fear is to have my foot amputated, because I would stop taking care of my young children, I would feel useless" (P9).

3.d Other patients were afraid about limitations in movement and in diary activities.

"If my feet are ever amputated, I would have to use a wheelchair because I would not have stability in my feet" (P2).

"I have had a toe amputated on my right foot, affecting my daily life; for example: not washing myself, cleaning the house, cooking, washing" (P2).

"Having both wounds on my two feet, it makes it impossible for me to walk, so I have to use a wheelchair" (P3).

DISCUSSION

Given the reality that the frequency of amputations does not seem to decrease and the presence of concepts specific to people from northern Peru, the study was carried out due to the need to understand how is the perspective of people with DFU in a hospital of northern Peru, to make an intervention efficient and sustainable such as the presence of a team of professionals who address this problem in a multidisciplinary manner.

The effectiveness of interventions in educational programmes for prevention/treatment in DF is limited by the fact that health personnel are not able to enter the worldview of the patient/family. It is necessary to know deeply what the patient/family member thinks, feels, wants, fears and expects. Adherence to treatment will be subject to these conditioning factors.⁽¹⁶⁾

Lack of knowledge about the emergence of injuries due to diabetes complications is a previously reported finding: injuries of sudden and unknown onset, as described by Angella et al.⁽²³⁾ in England. This study supports the findings of our study. However, far from diminishing the importance of education on diabetes, it considers the worldview of the patient and family. Differences in educational and cultural level may explain these findings. Bonner et al.⁽²⁴⁾ in Africa, found that patients were unaware that deficient diabetes control could lead to DFU and injury complications. On the other hand, Sayampanathan et al.⁽²⁵⁾ in Singapore, found that beliefs around the onset of injuries and the treatment given were more important than knowledge of their disease and its complications.

In addition, magical-religious myths were found; some mentioned that DFU is a consequence of a punishment/test from God, a finding similar to the reports by Salehi et al.⁽²⁶⁾ in Iran in patients of Muslim religion, Hjelm et al.⁽²⁷⁾ in 13 patients with DFU, also Muslim, Olowo et al.⁽²⁸⁾ in Uganda in patients of Christian religion and by the SR of 27 studies by Álvarez-Najar⁽²⁹⁾. In Lambayeque, the city of the study, there are conceptions of this type, with an impact on the health of people. It is worth mentioning that health in pre-Columbian cultures had a very strong magical-religious component⁽²⁴⁾ and this way of thinking could have these conceptions as a background. We have not found any Peruvian study that evaluates

these aspects in DFU, and this is an opportunity for social-anthropological research. It is pertinent to take these conceptions into account in diabetes education in non-communicable disease programmes in our country.

One belief that has been found is that of diet-related worsening of DFU, especially with red meat. There is strong evidence that frequent consumption of red and processed meats increases the risk of cardiovascular disease, diabetes, progression of target organ damage and total mortality⁽³¹⁾. Thus, patients with DF and DFU could potentially develop worse glycemic control. However, the risk/benefit should be assessed in each patient. In relation to fish consumption, it may be beneficial, given its docosahexaenoic acid content.⁽³¹⁾

The term “*inconar*” was another finding in the vocabulary of patients. When this term was consulted in the dictionary of the Real Academia Española (RAE), the term “*inconar*”, was found, meaning: “*To inflame, to worsen a sore or injured part of the body*”, derived from the Latin *inquināre*⁽³²⁾. In this regard, in a qualitative study to learn about myths and customs in the care of wounds, in inhabitants of settlements in the district of Monsefú, in Lambayeque-Peru in 2016, the following texts were found in three people: “*Salted fish festers (encona) the wound because it oozes, it does not help it to heal...*”, “*...salted fish, especially mackerel, ceviche (...) because they are festering (enconando) for the wound...*”, “*... here what is said is that fish has a lot of bones and is festering (enconando) so it must not be eaten...*”⁽³³⁾. No other studies have been found in this regard.

Some patients also reported the use of ointments. Taheri et al.⁽³⁴⁾, in a narrative review, found that applications of ointments made from olive oil may have benefits in DFU. There is evidence of the anti-inflammatory effect of topically applied milk on various types of injuries⁽³⁵⁾. However, we do not know which products were used by the participants of our study.

Likewise, the use of plantain (*plantago major*) was mentioned by the patients. The literature search found two clinical trials in which the efficacy of this medicinal plant in the clinical improvement of DFU was demonstrated^(36,37). This plant is listed in the National Intercultural Health Centre (CENSI) of the National Institute of Health in the floristic catalogue of Peruvian medicinal plants and recommended for use as a “poultice”⁽³⁸⁾. Since there is evidence of its

usefulness, an inquiry into its use by patients could be an alternative to communicable disease programmes. This is another research possibility. Considering the habits of people with this health problem may improve adherence to interventions.

“Pasar el cuy” (“Cleansing with guinea pig”) is a deeply rooted custom in our country and was mentioned by the participants. According to this conception, the animal absorbs the disease that afflicts the patient. No references to this type of custom were found for chronic non-communicable diseases.⁽³⁹⁾

Self-medication was also found. In this regard, no local studies were found in relation to self-medication in people with diabetes. Likewise, we are unaware of the type of medication used and the length of time it has been used. In Lambayeque, in 2016, a study with patients with headache in a level II hospital managed by the Social Insurance System found that the frequency of self-medication was 73.5%⁽⁴⁰⁾. In relation to the use of parenteral medicines (“ampoules”), patients with diabetes have deficient self-care measures and make use of medicines that could put their health at risk, as found by Mogre et.al in a systematic review of 27 studies on adherence to self-care measures⁽⁴¹⁾. It is important that interventions target these aspects.

Psychological perception is also important; our study showed that most of the participants had fears in relation to their evolution, living with the fear of causing amputations and of being physically and psychologically limited in their daily lives. This is like what was found in studies from other countries, where the greatest fear (even more than death itself) was amputations and being wheelchair-bound.^(15, 42)

On the other hand, patients reported some limitations in their daily life, due to their dependence on their family, classifying themselves as a “burden” for their family and as generators of further economic and psychological problems. As Lewis states, the loss of a limb limits daily activity and often leads to early retirement and loss of income. In addition, “friends” often abandon a person with a disability⁽⁴³⁾. It is therefore very important that these patients have family support and close assessment of their mental health.⁽²⁴⁾

We should note that this reality in DF units has most likely worsened with the pandemic due to SARS-cov2, due to the neglect that has existed because of the redirection of human, logistical and financial resources

to meet the demand of the pandemic, especially in low- and middle-income countries, as noted by the World Health Organization.⁽⁴⁴⁾

We have not found Peruvian studies that explore aspects of this health problem on a qualitative basis, and we believe that research should be increased, depending on the context and considering the pandemic. The SR conducted by Coffey⁽¹⁶⁾ only included 2 qualitative studies from Brazil and Oni D.⁽¹⁰⁾, there was none. We believe that the reality of patients is particular to Latin American countries.

We should also mention the opportunities that can be taken advantage of in working with nurses. His experience in aspects of care and self-care and his closeness to the patient are a strength. In this regard, Varej et al.⁽⁴⁵⁾, in Iran, found that successful implementation of evidence-based nursing interventions requires the reconfiguration of the administrative structure in a hospital and manage empowerment in this human resource.

Subrata et al.⁽⁴⁶⁾, by the systematic use of Walker and Avant's method⁽⁴⁷⁾ of concept analysis, found that implementation of the concept of DFU care into clinical nursing practice may improve patient outcomes and prevent the complexities of diabetic foot.

In a 2019 integrative review, this same author found that the implementation of an algorithm for intervening diabetic foot ulcer management, with the name of ADIE (Assessment, Diagnosis, Interventions, and Evaluation), could be successful in the control of complications. A multidisciplinary diabetes team is necessary, and some of the interventions that could be applied by nurses were wound cleansing, advanced modern wound dressing, topical therapy, offloading and intensive diabetes education.⁽⁴⁸⁾

Including cultural aspects of patients in educational programs, managing a multidisciplinary team of professionals (nurse, psychologist, physical therapist, social assistance) and strengthening diabetic foot units, are alternatives that emerge from this study and whose implementation should be assessed operational and qualitative research.

One of the limitations of the study was that we had few data on the damage and severity of target organ damage in patients. Moreover, we did not obtain data on insulin therapy, which would have been interesting

to collect. Likewise, the interpretation of the data was done by a single researcher. A potential bias is having included only patients from a highly complex hospital with the possibility of excluding cultural aspects of people with Type 2 Diabetes with fewer chronic complications. Despite being a qualitative study and having saturated the sample, it would have been interesting to categorize according to the presence of major amputation and its absence. The socio-educational level data was not taken either.

One of the strengths of the study was that this is the first study in our region that addresses this problem with a qualitative approach, which is useful for decision-making.

In conclusion, we identified myths, beliefs, traditions and fears that could impact on patients' adherence to recommendations, self-care and foot care skills, for which health personnel must keep in mind to favor those positive beliefs that complement DF treatments with proven efficacy. It is essential for non-communicable disease programs and health personnel to take into account the cultural, religious and psychological aspects of patients.

Acknowledgements:

We would like to thank the patients who participated in the research. We would also like to thank the health personnel of the Diabetic Foot Unit of the Lambayeque Regional Hospital for facilitating data collection.

REFERENCES

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40:136–154. doi: 10.2337/dc16-2042.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017; 376:2367–2375. doi: 10.1056/NEJMr1615439.
3. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016; 33:1493–1498. doi: 10.1111/dme.13054.
4. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018 Jun-Dec; 31(2-4):43-48. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.
5. Bonnet JB, Sultan A. Social Deprivation, Healthcare Access and Diabetic Foot Ulcer: A Narrative

- Review. *J Clin Med*. 2022 Sep 15;11(18):5431. doi: 10.3390/jcm11185431.
6. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017 Mar; 49(2):106-116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932
 7. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1: e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266.
 8. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 16;2014(12):CD001488. doi: 10.1002/14651858.CD001488.pub5.
 9. Goodall RJ, Ellauzi J, Tan MKH, Onida S, Davies AH, Shalhoub J. A Systematic Review of the Impact of Foot Care Education on Self Efficacy and Self Care in Patients with Diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020 Aug;60(2):282-292. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.03.053.
 10. Oni D. Foot Self-Care Experiences Among Patients with Diabetes: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Wound Manag Prev*. 2020 Apr;66(4):16-25. doi: 10.25270/wmp.2020.4.1625.
 11. Green-Morris G. An evaluation of the effectiveness of foot care education in rural clinics. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 May 29;18(1):207-215. doi: 10.1007/s40200-019-00407-0.
 12. Helman C. *Culture, Health and Illness*. London: Butterworth & Co (Publishers), Ltd; 2007. doi: 10.1201/b13281
 13. Wah Oo HS, Nau K, Kyi KM. The cultural practices of Bamar diabetic patients: An ethnographic study. *Heliyon* 2020;6(2): e03267. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03267.
 14. Weiler DM. The socio-cultural influences and process of living with diabetes for the migrant Latino adult. Doctoral Electronic dissertation in internet. USA. University of Arizona. 2007 [cited June 20, 2023]; available at: <https://repository.arizona.edu/handle/10150/195127>.
 15. Hjelm K, Beebwa E. The influence of beliefs about health and illness on foot care in ugandan persons with diabetic foot ulcers. *Open Nurs J*. 2013 Aug 20; 7:123-32. doi: 10.2174/1874434601307010123.
 16. Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J*. 2019 Feb;16(1):183-210. doi: 10.1111/iwj.13010.
 17. León-Jimenez F, Torres Samamé L, Altamirano-Cardozo L, Navarro-Ríos APS, Meléndez-Ramírez GA. Seguimiento de pacientes con pie diabético en un hospital de alta complejidad del norte del Perú. *An Fac med*. 2021;82(2):124-30. doi: <https://doi.org/10.15381/anales.v82i2.20103>.
 18. Aimi A, Perassi E. Herencia Muchik en el bosque de Pómac. Primera edición. Lima, Perú: Ledizioni. 2015. Available at: https://air.unimi.it/bitstream/2434/289994/2/HERENCIA-MUCHIK_web.pdf. Date of access: June 15, 2023.
 19. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med*. 2014; 89(9):1245-1251. doi: 10.1097/ACM.0000000000000388.
 20. Braun, V; Clarke, V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*, 2006; 3(2):77-101. doi: 10.1191/1478088706qp063oa.
 21. Taípe N. Los mitos. Consensos, aproximaciones y distanciamientos teóricos. *Gaz Antropol*. 2004; 20 artículo 16.
 22. Díez-Patricio A. Ideas y creencias. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2017; 37(131): 127-143. doi: 10.4321/S0211-57352017000100008.
 23. Angela M, Beattie R, Campbell R, Vedhara K. "Whatever I do it's a lost cause." The emotional and behavioural experiences of individuals who are ulcer free living with the threat of developing further diabetic foot ulcers: a qualitative interview study. *Heal Expect*. 2014;17(3):429-39. doi: 10.1111/j.1369-7625.2012.00768.x.
 24. Bonner T, Harvey IS, Sherman L. A Qualitative Inquiry of Lower Extremity Disease Knowledge Among African Americans Living With Type 2 Diabetes. *Health Promot Pract*. 2017; 18(6):806-13. doi: 10.1177/1524839916688867.
 25. Sayampanathan AA, Cuttilan AN, Pearce C. Barriers and enablers to proper diabetic foot care amongst community dwellers in an Asian population: a qualitative study. *Ann Transl Med*. 2017;5(12):254-254. doi: 10.21037/atm.2017.04.31
 26. Salehi S, Ghodousi A, Ojaghloo K. The spiritual experiences of patients with diabetes-related limb amputation. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012 Mar [Cited June 20, 2023];17(3):225-8. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3696216/pdf/IJNMR-17-225.pdf>
 27. Hjelm K, Apelqvist J. Influence of beliefs about health and illness on self-care and care-

- seeking in foreign-born people with diabetic foot ulcers: dissimilarities related to origin. *J Wound Care*. 2016;25(11):602–16. doi: 10.12968/jowc.2016.25.11.602
28. Olowo S, Iramiot JS, Ssenyonga L. Knowledge of diabetic foot complication, self-care beliefs and practices among patients attending a tertiary hospital in Eastern Uganda. *IJANS*. 2022; 16:100402. doi: 10.1016/j.ijans.2022.100402
 29. Álvarez-Najar P, Valderrama-Zanabria M, Peña-Pita A. Creencias y prácticas en el cuidado de la diabetes. *Duazary*. 2020; 17(1):74-86. doi: 10.21676/2389783X.3218.
 30. Frisancho Velarde O. Concepción mágico-religiosa de la Medicina en la América Prehispánica. *Acta méd. Peruana*. 2012 Apr; 29(2):121-127. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000200013&lng=es.
 31. Alkhatib A, Tsang C, Tiss A, Bahorun T, Arefanian H, Barake R, Khadir A, Tuomilehto J. Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management. *Nutrients*. 2017 Dec 1;9(12):1310. doi: 10.3390/nu9121310.
 32. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. *Enconar*. [Cited March 4, 2023]; Available in: <https://dle.rae.es/enconar#OFGq75g>.
 33. Cucat-Muñoz R. Mitos y Costumbres en el cuidado de heridas en pobladores de zonas rurales de Monsefú, en el período julio-diciembre 2016. Tesis de Pregrado para optar el Grado de Bachiller en Medicina Humana. Lima, Perú. Universidad San Martín de Porres. 2018. [Cited March 4, 2023]; Available in: <https://hdl.handle.net/20.500.12727/3192>.
 34. Taheri M, Amiri-Farahani L. Anti-Inflammatory and Restorative Effects of Olives in Topical Application. *Dermatol Res Pract*. 2021 Jun 26; 2021:9927976. doi: 10.1155/2021/9927976
 35. Amiri-Farahani L, Sharifi-Heris Z, Mojab F. The Anti-Inflammatory Properties of the Topical Application of Human Milk in Dermal and Optical Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jul 23; 2020:4578153. Doi: 10.1155/2020/4578153
 36. Najafian Y, Khorasani ZM, Najafi MN, Hamedi SS, Mahjour M, Feyzabadi Z. Efficacy of Aloe vera/ Plantago Major Gel in Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Curr Drug Discov Technol*. 2019;16(2):223-231. doi: 10.2174/1570163815666180115093007.
 37. Ghanadian M, Soltani R, Homayouni A, Khorvash F, Jouabadi SM, Abdollahzadeh M. The Effect of *Plantago major* Hydroalcoholic Extract on the Healing of Diabetic Foot and Pressure Ulcers: A Randomized Open-Label Controlled Clinical Trial. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Jan 19:15347346211070723. Doi: 10.1177/15347346211070723.
 38. Arellano-Jiménez PT. El libro verde. Guía de recursos terapéuticos vegetales. Lima: Instituto Nacional de Salud. [Cited March 4, 2023]; Available in: <https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/20.500.14196/173/CENSI-0002.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 39. Viteri-Toro MF, Álvarez Velasco CT. Estudio de los usos sociales, rituales y actos festivos entorno al cuy en Tungurahua. Tesis de pregrado para optar el grado de Bachiller en Turismo y Hotelería. Ambato, Ecuador. Universidad Técnica de Ambato. 2019. [Cited March 7, 2023]; Available at: <https://repositorio.uta.edu.ec/server/api/core/bitstreams/8a552275-d1ff-4aea-a0b4-1a3b24f0f546/content>
 40. Saldaña-Flores D, Villalobos-Ticliahuanca G, Ballón-Manrique B, León-Jiménez F. Frecuencia y características de la automedicación en pacientes con cefalea en atención primaria en Lambayeque, Perú. *Rev Med Hered*. 2016; 27:230-236. doi: 10.20453/rmh.v27i4.2992
 41. Mogre V, Johnson NA, Tzelepis F, Shaw JE, Paul C. A systematic review of adherence to diabetes self-care behaviours: Evidence from low- and middle-income countries. *J Adv Nurs*. 2019 Dec;75(12):3374-3389. Doi: 10.1111/enero.14190
 42. Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot Ankle Spec*. 2018;11(1):17–21. doi: 10.1177/1938640017694722.
 43. Lewis C. Healthcare beliefs of Indian patients living with leg and foot ulcers. *Br J Nurs*. 2007 Jun 14-27;16(11): S22-6. doi: 10.12968/bjon.2007.
 44. Organización mundial de la Salud. Nota de prensa. La COVID 19 afecta significativamente a los servicios de salud relacionados con las enfermedades no transmisibles. 1 de junio 2020. [Cited June 24, 2022]; Available in: <https://www.who.int/es/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>.
 45. Varaei S, Salsali M, Cheraghi MA. Implementation of evidence-based nursing practice for diabetic patients: an Iranian experience. *Int J Nurs Pract*. 2013 Sep;19 Suppl 3:73-80. doi: 10.1111/ijn.12170:

46. Subrata SA, Phuphaibul R. Diabetic foot ulcer care: a concept analysis of the term integrated into nursing practice. *Scand J Caring Sci.* 2019 Jun;33(2):298-310. doi: 10.1111/scs.12645.
47. Walker LO, Avant KC. *Strategies for Theory Construction in Nursing Concept Development.* 3rd Edition. Appleton & Lange, Norwalk, 1995. 35-78.
48. Subrata SA, Phuphaibul R, Kanogsunthornrat N, Siripitayakunkit A. ADIE - Nursing Interventions of Diabetic Foot Ulcer: An Integrative Review of the Literature. *Curr Diabetes Rev.* 2019;16(1):40-51. doi: 10.2174/1573399815666190307164119.

Neurotoxicidad inducida por Metronidazol: Reporte de caso

Metronidazole-induced Neurotoxicity: Case Report

Ramón R. Cámara-Reyes^{1,a} , Eddie G. Díaz-Carrión^{1,b} 

¹ Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Callao, Perú.

^a Médico Residente Medicina Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

^b Médico Asistente Medicina Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Citar como:

Cámara-Reyes RR, Díaz-Carrión EG. Neurotoxicidad inducida por Metronidazol: Reporte de caso. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 37-42. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5459

Recibido: 28/05/2024

Aceptado: 12/12/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Asimismo, los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría:

RRCR y **EGDC**: participaron en el todo el proceso de elaboración del artículo, desde la concepción, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito. Aceptan ser responsable de todos los aspectos del manuscrito.

Correspondencia:

Ramón Rolando Cámara Reyes
Dirección: Av. General Salaverry
1252 Jesús María
Teléfono: (+51) 942016661
Correo electrónico:
ramon.camara.03@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

RESUMEN

La neurotoxicidad por metronidazol, aunque infrecuente, representa una complicación subestimada en pacientes sometidos a tratamientos prolongados. Presentamos el caso de un varón de 67 años con un absceso cerebral tratado con metronidazol y ceftriaxona, quien desarrolló ataxia y convulsiones tras 65 días de terapia. La resonancia magnética (RM) cerebral reveló lesiones características en núcleos dentados, mesencéfalo y cuerpo calloso, compatibles con neurotoxicidad por metronidazol. Tras la suspensión del medicamento, se evidenció mejoría clínica y radiológica. Este caso resalta la importancia de considerar esta entidad en el diagnóstico diferencial de alteraciones neurológicas durante el tratamiento antibiótico prolongado. La RM es una herramienta diagnóstica clave, permitiendo documentar lesiones típicas y monitorizar la evolución. Este reporte enfatiza la necesidad de un monitoreo estrecho y del diagnóstico etiológico temprano para minimizar efectos adversos y optimizar la seguridad terapéutica en pacientes tratados con metronidazol.

PALABRAS CLAVE: Metronidazol, encefalopatías, imagen por resonancia magnética, toxicidad.

SUMMARY

Metronidazole-induced neurotoxicity is an uncommon but underestimated complication in patients with prolonged exposure. We present the case of a 67-year-old male who presented with ataxia and seizures after receiving metronidazole and ceftriaxone for 65 days. The brain MRI showed typical lesions in the dentate nucleus, mesencephalon, and corpus callosum. Clinical and radiographic improvements were observed after stopping the antimicrobial. This case report emphasizes the importance of considering this entity in the differential diagnosis of neurologic derangement during prolonged antibiotic therapy, identifies MRI as a key diagnostic tool, and increases awareness to minimize serious adverse effects.

KEYWORDS: Metronidazole, Brain Diseases, Magnetic Resonance Imaging, Toxicity.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son causas poco comunes de neurotoxicidad reversible, siendo los antibióticos una de las etiologías reportadas en menos del 1% de los casos, reportada en mayor frecuencia en pacientes críticos con el uso de cefalosporinas de cuarta generación ⁽¹⁾. El metronidazol, un antimicrobiano ampliamente utilizado, efectivo en infecciones causadas por bacterias anaeróbicas y microaerófilas (*Clostridium spp*, *Fusobacterium fusiforme*, *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori*, *Trichomonas vaginalis* entre otros), bien tolerado sea por vía intravenosa u oral; sin embargo, los efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) son reportados cada vez con más frecuencia. ⁽²⁾

Una revisión sistemática menciona que la mayoría de los casos de neurotoxicidad por metronidazol se reportan principalmente en Estados Unidos (24%), Corea del Sur (21%), India (17%) y Japón (11%), siendo las indicaciones de su uso más frecuentes las infecciones gastrointestinales, abscesos hepáticos e infecciones del sistema nervioso central ⁽³⁾. La literatura señala que la toxicidad en el SNC puede no sospecharse clínicamente hasta aproximadamente 3 a 4 semanas de tratamiento o con dosis acumuladas mayores a 42 g, caracterizada por ataxia, disartria o encefalopatía que luego de la suspensión del medicamento, se resuelve progresivamente en un tiempo variable. ⁽⁴⁾

En este informe, se presenta el caso de un paciente adulto mayor con absceso cerebral de etiología no determinada, tratado con antibioticoterapia prolongada que incluyó metronidazol. El paciente desarrolló síntomas neurológicos caracterizados por marcha atáxica y convulsiones. El diagnóstico de síndrome convulsivo-atáxico secundario a metronidazol se estableció mediante resonancia magnética (RM) cerebral.

Se resalta la importancia de considerar la neurotoxicidad por metronidazol en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con este antibiótico. De la misma manera, se subraya el valor de la RM como método diagnóstico, dado que esta patología tiene hallazgos característicos y su identificación temprana promueve un manejo oportuno, siendo este el retiro del fármaco.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 67 años natural y procedente de Lima, Perú, con grado de instrucción superior incompleto, estado civil casado y actualmente pensionista. Entre los antecedentes médicos, refirió hipertensión arterial

y un infarto agudo de miocardio (IAM) hace cinco años. Refirió historial de vacunación completa. Como antecedente de cirugía, refirió colocación de Stent coronario por IAM y colecistectomía no filiada. Negó antecedentes familiares de importancia. Tomaba atenolol, aspirina y losartán de forma regular, y no tenía alergia a medicamentos conocida. No consumo de alcohol, tabaco, ni de drogas recreativas o ilícitas. No refirió viajes recientes fuera de su área local durante el último año y negó crianza de animales.

El paciente presentó una enfermedad de dos semanas, de inicio insidioso y curso progresivo caracterizado por cefalea pulsátil holocraneana de moderada intensidad acompañada de náuseas, hiporexia e incapacidad para deambular. Acudió a emergencia de un hospital de referencia del seguro social con una RM cerebral realizada en forma particular informada como "lesión nodular captadora de contraste en anillo cerrado captación leptomeníngea en lóbulo parietal derecho de aproximadamente 1,8 cm con edema perilesional tipo vasogénico. Restringe la difusión. Descartar proceso inflamatorio infeccioso (absceso o enfermedad granulomatosa) más alejado neoformativo".

Al examen físico se encontró en regular estado general, afebril, lúcido y orientado en tiempo, espacio y persona. Al examen neurológico, pupilas isocóricas y reactivas, mirada conjugada conservada, no había compromiso de pares craneales, fuerza en miembros superiores 5/5, en miembros inferiores 4/5, presencia de marcha hemiparética izquierda, reflejos osteotendinosos +/-++ en miembros inferiores, signo de Hoffman negativo, no alteración sensitiva.

Los exámenes de laboratorio al ingreso fueron: leucocitos 17 480 / μ l, hemoglobina de 11,8 gr/dl, neutrófilos 70%, proteína C reactiva de 1,28 mg/dl, creatinina 1,08 mg/dl y una prueba de ELISA para VIH de cuarta generación no reactivo. El paciente fue transferido al Servicio de Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, iniciándose tratamiento empírico con ceftriaxona 2 gr endovenoso cada 12 horas, metronidazol 500 mg endovenoso cada 8 horas y los estudios complementarios realizados, hepatitis viral B y C fueron no reactivos e interferón gamma tuberculosis y anticuerpos TORCH IgM, negativos. Al no contar aislamientos microbiológicos (hemocultivos negativos y no tributario de biopsia cerebral), se decidió ampliar empíricamente la cobertura antibiótica agregando vancomicina 2 gr como dosis de carga y luego 1 gr endovenoso cada 12 horas como mantenimiento.

Se realizaron controles de imagen con RMN a los 38 días de tratamiento (figura 1) cuyo informe fue "lesión ovalada de 13 x 17 x 23mm con volumen aproximado de 2,5 cc" y a los 53 días (figura 2) "lesión ovalada de 11 x 16 x 22mm con volumen aproximado de 1,9cc", evidenciando disminución leve del volumen. Con ello y debido a la mejoría de la marcha hemiparética y mejoría de fuerza en miembros inferiores, se suspendió vancomicina habiendo recibido 34 días. Se decidió continuar terapéutica con ceftriaxona y metronidazol considerando la penetración al SNC, siendo dado de alta a los 56 días de tratamiento de ambos antibióticos, indicándose administración domiciliaria.

Una semana después el paciente reingresó al Servicio de Enfermedades Infecciosas del mismo hospital para continuar manejo antibiótico (ceftriaxona y metronidazol) por la dificultad para la administración domiciliaria. A los 65 días de antibioticoterapia, presentó un episodio convulsivo tónico clónico de 4 minutos de duración con recuperación parcial post ictal, por el cual se inició anticonvulsivantes. Posteriormente se evidenció dificultad para la bipedestación y marcha atáxica. Asimismo, alteración en la sensibilidad profunda (abatiestesia, apalestesia), adiadococinesia, dismetría en 4 extremidades e hiperreflexia en miembros inferiores: no hubo suspensión de alguno de los medicamentos en ese momento.

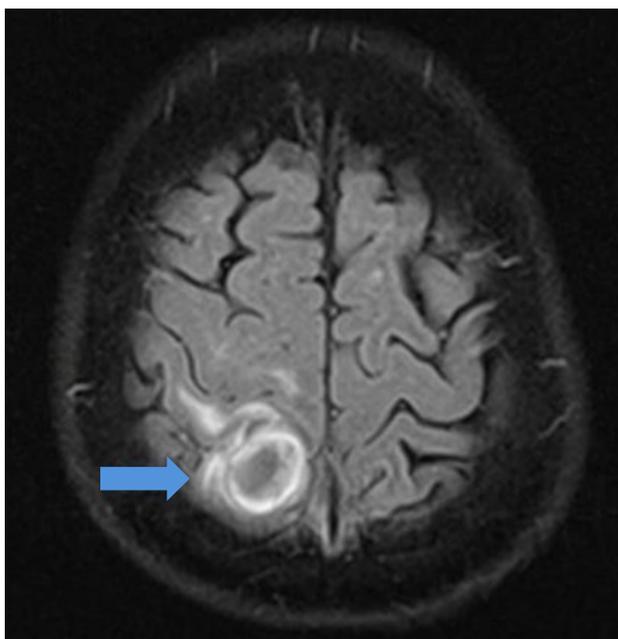


Figura 1. RMN cerebral en secuencia T2 control en corte axial a los 38 días. Se evidencia colección abscedada con nódulo mural en giro post-central superior de lóbulo parietal derecho.

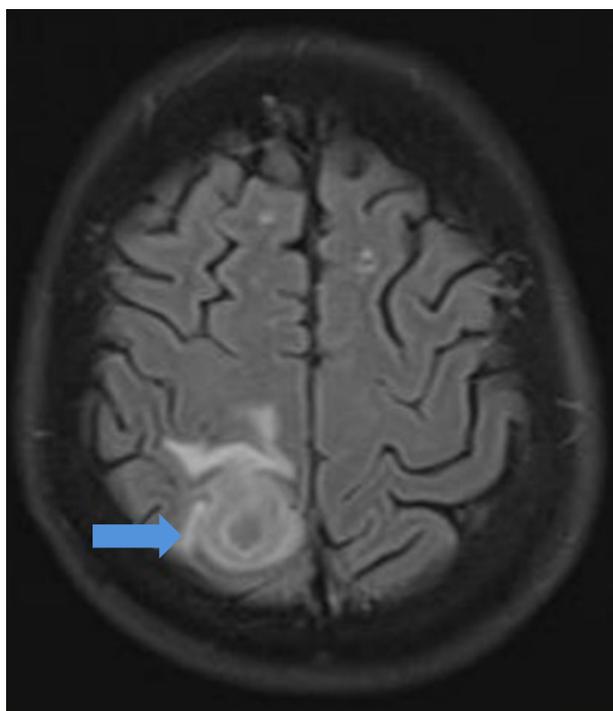


Figura 2. RMN cerebral en secuencia T2 control en corte axial a los 53 días. Se observa disminución en volumen respecto a días previos.

Se realizó RMN cerebral a los 72 días de tratamiento antibiótico cuyo informe fue "lesión nodular a nivel de la región superior del lóbulo parietal derecho, que presenta realce luego de la aplicación de la sustancia de contraste, que mide aproximadamente 8,6 x 8,7 mm, incremento de señal en las imágenes ponderadas en T2 incluso con incremento de la restricción en el estudio de difusión a nivel del cuerpo calloso a predominio del rodete, a este nivel con focos de baja señal en T2. Incremento de señal en las imágenes en T2, con efecto de brillo en el estudio de difusión en la sustancia negra (locus Níger), la región periacueductal (mesencéfalo), así como en los núcleos dentados (cerebelo), imágenes no reportadas en estudios previos" (figura 3). Debido a la presencia de náuseas persistentes, se cambió ceftriaxona y metronidazol por meropenem 2 gr endovenoso cada 8 horas. Con ello, no presentó nuevos episodios convulsivos y se planteó el diagnóstico de probable síndrome convulsivo-atáxico secundario medicamentoso por metronidazol con el uso de la RM.

La RM cerebral control 13 días después de suspendido el metronidazol, cuyo informe fue "a nivel de giro post-central superior de lóbulo parietal derecho se evidencia nódulo captador de contraste de 7,4 mm (estudio previo 8,3 mm). Hiperseñal en cuerpo calloso a predominio de rodilla y esplenio, la cual ha disminuido

significativamente respecto a estudio previo” (figura 4). En ese momento, el paciente ya no presentaba ataxia, la fuerza estaba conservada en las cuatro extremidades, discreta disimetría bilateral, no signos de irritación meníngea y sensibilidad conservada. Se decidió el término de la terapia antibiótica por resolución

imagenológica de la lesión abscedada identificada inicialmente y mejoría del cuadro clínico neurológico medicamentoso antes mencionado, indicándose el alta y continuando controles por consultorio externo manteniendo una evolución favorable a un año.

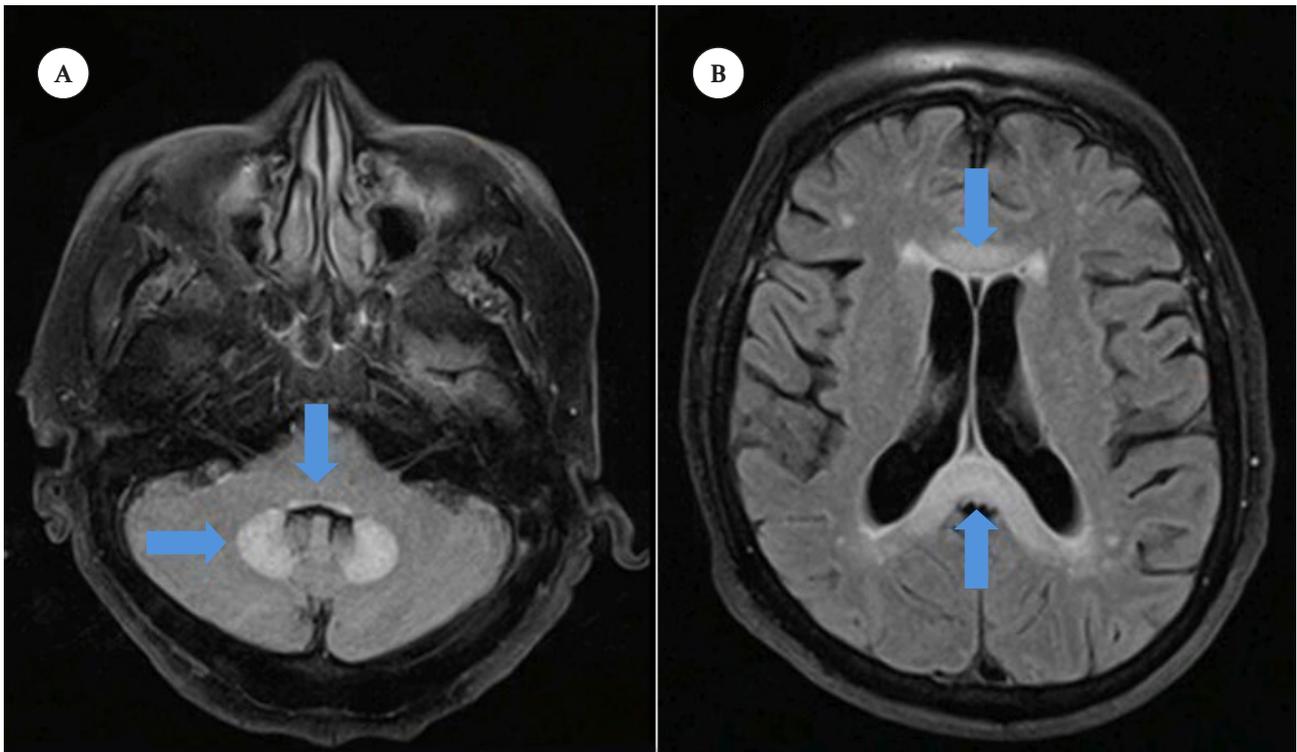


Figura 3. Resonancia magnética cerebral con contraste (72 días de metronidazol). **A:** Incremento de señal en las imágenes de secuencia T2, con efecto de brillo a través de T2 en la sustancia negra (locus niger) (flecha), la región periacueductal (mesencéfalo) (flecha), así como en los núcleos dentados (cerebelo) (flecha). **B:** muestra incremento de señal en secuencia T2 a nivel del cuerpo calloso a predominio del rodete.

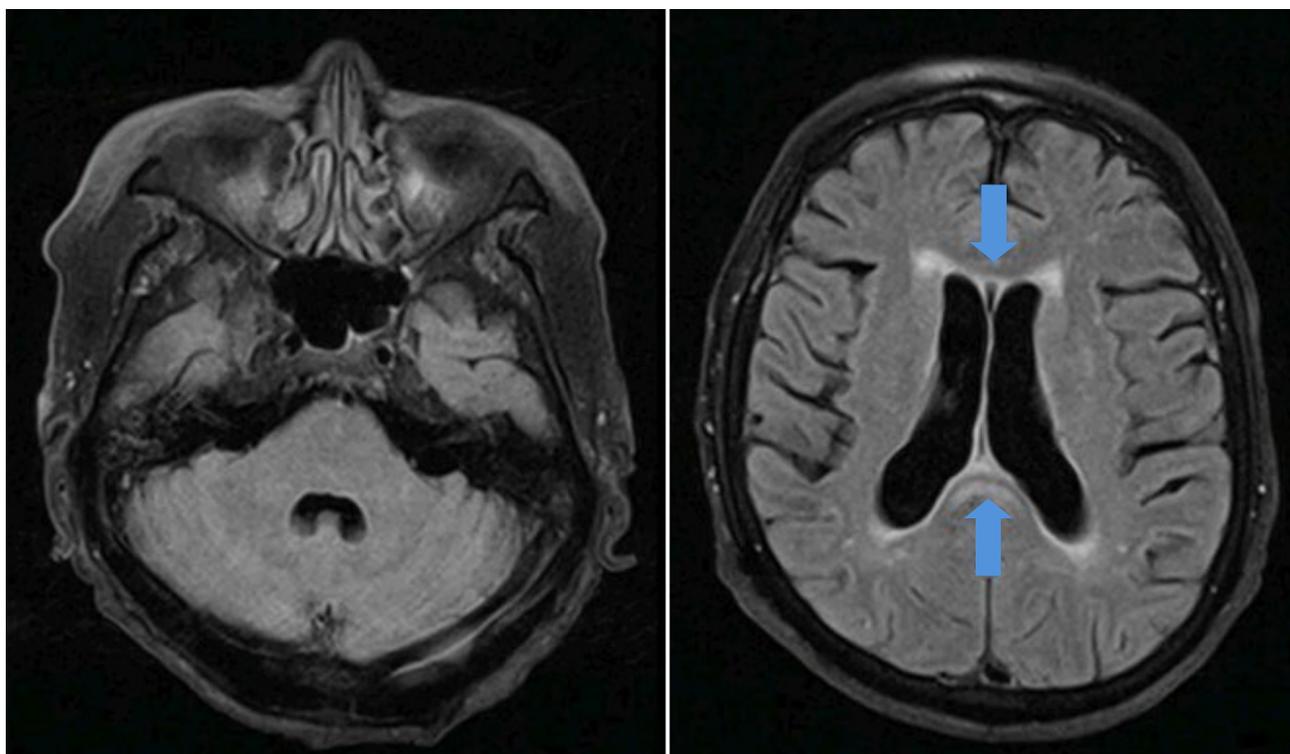


Figura 4. Resonancia magnética cerebral con contraste control (13 días de suspensión de metronidazol): muestra hiperseñal en cuerpo calloso a predominio de rodilla y esplenio (flecha), la cual ha disminuido significativamente respecto a estudio previo.

DISCUSIÓN

El metronidazol es un antimicrobiano ampliamente utilizado en infecciones bacterianas, parasitarias e inflamatorias como la enfermedad de Crohn y como profilaxis post quirúrgica⁽⁵⁾. Aunque su uso es generalmente seguro, los casos de neurotoxicidad por metronidazol deben ser considerados, especialmente en pacientes con tratamientos prolongados y a dosis acumuladas altas. Se han identificado que factores como el consumo de alcohol, diabetes mellitus, disfunción renal y farmacoterapia concomitante, pueden aumentar el riesgo de neurotoxicidad, independientemente de la dosis⁽⁶⁾. Estos pacientes son más susceptibles a efectos adversos del SNC, demostrando la importancia del monitoreo durante el uso del metronidazol.

La fisiopatología de la neurotoxicidad incluye múltiples mecanismos que contribuyen a los hallazgos clínicos observados. La degeneración axonal por producción de metabolitos podría explicar la presencia de disfunciones motoras y sensitivas, como ataxia y disimetría, por otra parte, el metabolismo alterado de la tiamina podría interferir en la producción de

energía necesaria para el funcionamiento neuronal adecuado⁽⁵⁾. Estos mecanismos, combinados con los efectos tóxicos en las células de Purkinje y el daño en las vías de sustancia blanca, son fundamentales para entender las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos.⁽⁵⁾

En este caso, la neurotoxicidad asociada al metronidazol, el diagnóstico del paciente se realizó en base a los hallazgos clínicos y radiológicos. Las lesiones típicas en RMN en secuencia T2 y FLAIR, como las hiperintensidades bilaterales en el núcleo dentado, mesencéfalo y esplenio del cuerpo calloso⁽⁷⁾, coincidieron con los hallazgos observados en este paciente, apoyando fuertemente la hipótesis diagnóstica. Aunque no se logró excluir completamente otras causas, la mejora significativa tras la suspensión del metronidazol refuerza la relación causal. Los diagnósticos diferenciales que pueden compartir características clínicas como el presentado en nuestro caso son la encefalopatía de Wernicke (deficiencia de tiamina) y la intoxicación por bromuro de metilo (pesticidas), pero que pueden diferenciarse por los hallazgos de resonancia magnética y por los

antecedentes del paciente ⁽⁸⁾. En este contexto, la correlación clínica, el uso de imágenes y la historia de exposición prolongada al metronidazol son determinantes para el diagnóstico.

La principal fortaleza de este estudio es el uso de la RM como herramienta diagnóstica clave. La inclusión de la RM en el plan de trabajo permitió identificar lesiones características del metronidazol. Estos hallazgos radiológicos brindaron un fuerte soporte para el diagnóstico y ayudaron a establecer la relación causal con el uso prolongado del fármaco.

Una limitación importante de este caso fue la terapia empírica prolongada sin aislamiento microbiológico. Consideramos crucial implementar estrategias de diagnóstico que ayuden a establecer una antibioticoterapia dirigida, con lo cual se logra exponer a menos fármacos al paciente y con ello menos reacciones adversas. Dentro de estas estrategias, proponemos que se realicen con mayor frecuencia medidas neuroquirúrgicas como la aspiración del absceso cerebral obteniéndose básicamente dos beneficios a resaltar en este caso, nuevamente lograr una antibioticoterapia dirigida según el aislamiento que se obtenga y a su vez, una menor exposición al fármaco logrando menores efectos adversos. Otras estrategias serían el uso de pruebas moleculares para un diagnóstico etiológico temprano y en general una evaluación constante de nuevos síntomas que puedan relacionarse ante la exposición a un medicamento, sea de manera aguda o prolongada.

Concluimos que la neurotoxicidad asociada al metronidazol es una complicación subestimada que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de alteraciones neurológicas en pacientes con antibioticoterapia prolongada. Este caso resalta la importancia de identificar tempranamente los síntomas y, cuando sea posible, utilizar herramientas diagnósticas como la RM para reconocer hallazgos característicos. Sin embargo, en contextos donde no se dispone de estudios de imagen avanzados, es fundamental basarse en una evaluación clínica minuciosa y en el historial de uso de fármacos para

tomar decisiones oportunas, como la suspensión del tratamiento y el reemplazo por otros fármacos de eficacia similar y toxicidad no relacionada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 2016;86(10):963-71. doi: 10.1212/WNL.0000000000002455
2. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology*. 2019;146(9):1167-78. doi: 10.1017/S0031182017002025
3. Sørensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol*. 2020 Jan;267(1):1-13. doi: 10.1007/s00415-018-9147-6
4. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):319-325. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033
5. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1):397-401. doi: 10.26355/eurrev_201901_16788
6. Daneman N, Cheng Y, Gomes T, Guan J, Mamdani MM, Saxena FE, et al. Metronidazole-associated Neurologic Events: A Nested Case-control Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2095-2100. doi: 10.1093/cid/ciaa395
7. Patel L, Batchala P, Almardawi R, Morales R, Raghavan P. Acute metronidazole-induced neurotoxicity: an update on MRI findings. *Clin Radiol*. 2020;75(3):202-208. doi: 10.1016/j.crad.2019.11.002
8. Roy U, Panwar A, Pandit A, Das SK, Joshi B. Clinical and Neuroradiological Spectrum of Metronidazole Induced Encephalopathy: Our Experience and the Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):OE01-9. doi: 10.7860/JCDR/2016/19032.8054

Citar como:

Pampin-López F, Córdova-González P, Bustos-Ponce A, Salvador-Banda I, Henríquez-Avenidaño A, Soto-Donoso F. Fascitis necrotizante hemifacial y cervical. Reporte de caso. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 43-49. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5742

Recibido: 19/08/2024

Aceptado: 26/12/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El reporte fue financiado por los autores; declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría:

FPL y PCG: Contribución sustancial para la adquisición y análisis del trabajo. Participación en la revisión crítica del contenido intelectual. Aprobación de la versión final del trabajo. Capacidad de responder todos los aspectos del artículo. **ABP, ISB, AHA, FSD:** Contribución sustancial para la interpretación y análisis del trabajo. Participación en la redacción del contenido intelectual. Aprobación de la versión final del trabajo. Capacidad de responder todos los aspectos del artículo.

Correspondencia:

Francisco Pampin López
Av. Curicó 345, Santiago de Chile
Correo electrónico:
pampinfo@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

Fascitis necrotizante hemifacial y cervical. Reporte de caso

Cervical and hemifacial necrotizing fasciitis. Case report

Francisco Pampin-López^{1,a} , Pablo Córdova-González^{1,a} , Alexis Bustos-Ponce^{1,b} , Isidora Salvador-Banda^{1,b} , Arturo Henríquez-Avenidaño^{1,b} , Felipe Soto-Donoso^{1,b} 

¹ Unidad de Urgencia Dental y Maxilofacial, Hospital de Urgencia y Asistencia Pública, Santiago, Chile.

^a Cirujano Maxilofacial.

^b Cirujano Dentista.

RESUMEN

La fascitis necrotizante (FN) es un proceso infeccioso progresivo de tejidos blandos, considerado altamente destructivo. Es poco frecuente, su mortalidad se estima entre 10%-40%, y en ausencia de tratamiento oportuno, la cifra podría elevarse al 80%-100%. En el territorio maxilofacial existe información limitada sobre la presentación, manejo y resultados del tratamiento. Se presenta el caso de un varón de 63 años, sin antecedentes médicos relevantes ni consumo de medicamentos, quien acudió al servicio de urgencia por aumento de volumen hemifacial y cervical derecho, dolor intenso, sensación febril, y presencia de una placa amarillenta en zona periorbitaria. La resolución de este cuadro fue quirúrgica, acompañado de manejo farmacológico. Es relevante presentar este tipo de patología ya que es de vital importancia el diagnóstico oportuno y manejo adecuado, se ha descrito, que, a pesar de su baja prevalencia en territorio maxilofacial, si no es tratada tiene un alto porcentaje de morbimortalidad.

PALABRAS CLAVE: Infecciones de los tejidos blandos, fascitis necrotizante, cirugía bucal.

SUMMARY

Necrotizing fasciitis is a progressively destructive infectious disease that affects the soft tissues. It is an uncommon condition associated with 10-40% mortality rates that can be as high as 80-100% if untreated. Limited information exists on this infection involving the face. We present the case of a 63-year-old male patient with no relevant past medical history who attended the emergency room with right facial and cervical edema, fever, pain, and a yellow plaque-like lesion on the periorbital area. Surgical and medical treatment were implemented. It is relevant to present this unusual clinical entity to increase awareness.

KEYWORDS: Soft tissue infections; fasciitis, necrotizing; surgery, oral.

INTRODUCCIÓN

Fascitis necrotizante (FN) se define como un proceso infeccioso progresivo de tejidos blandos altamente destructivo, capaz de provocar necrosis de piel, grasa subcutánea y fascia. Es una enfermedad poco frecuente; con una prevalencia mundial estimada de 3,5 casos por 100.000 individuos, y cuya mortalidad se ha estimado entre 10%-40%, alcanzando 80-100% cuando no es detectada y tratada de manera oportuna. ^(1,2,3)

Se puede clasificar en 4 subtipos según su microorganismo causal. La FN tipo I, es una infección polimicrobiana y comprende del 70% a 90% de los casos. FN tipo II corresponde a infecciones monobacteriales, mientras que FN tipo III se atribuye a microorganismos específicos tales como *Clostridium* y especies Gram (-). Por último, FN tipo IV es de naturaleza fúngica y frecuentemente se presenta en inmunocomprometidos. ⁽⁴⁾

Dentro de sus factores predisponentes, se encuentran cuadros asociados a inmunosupresión tales como diabetes mellitus (principal comorbilidad presente en los casos de FN), consumo crónico de corticosteroides e insuficiencia renal. ^(4,5)

Debido a su evolución variable y poco predecible, su nomenclatura varía según las zonas anatómicas comprometidas. A nivel de cabeza y cuello, el compromiso bilateral de espacios submandibular, sublingual y submentoniano se denomina angina de Ludwig, mientras que el compromiso orofaríngeo secundario a una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna es conocida como el síndrome de Lemierre. ⁽⁴⁾

El diagnóstico de FN a nivel de cabeza y cuello debe realizarse en una etapa temprana; lo cual resulta un desafío debido a la ausencia de signos y síntomas específicos del cuadro ⁽⁶⁾. Su patrón de crecimiento es altamente irregular y agresivo, presentando un rápido compromiso de piel, fascia y músculo. Los casos son originados en su mayoría a nivel de la región periorbitaria y posteriormente son diseminados a través del sistema músculo-aponeurótico superficial (SMAS) abarcando desde la región frontoparietal hasta el músculo platisma ⁽⁴⁾. Dentro de las primeras 24-48 horas pueden evidenciarse signos de descomposición tisular de la piel comprendida en el proceso infeccioso tales como eritema, vesículas y escaras, junto con crépito a la palpación. La licuefacción de la grasa subcutánea resulta en la separación de la piel de los tejidos subyacentes, generando un fluido edematoso

conocido como “dishwater fluid” el que da un aspecto turbio y grisáceo, siendo un signo patognomónico de este tipo de cuadro. ^(7,8)

La baja prevalencia de esta patología dificulta su comprensión y manejo adecuado. Este reporte tuvo como objetivo contribuir al conocimiento de la comunidad científica presentando un caso de etiología idiopática, proporcionando información que permita un mejor entendimiento y abordaje de este tipo de casos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 63 años, sin antecedentes mórbidos ni alergias, fue referido a la Unidad de Urgencia Dental y Maxilofacial del Hospital de Urgencia Asistencia Pública, con historia de aumento de volumen hemifacial y hemicervical derecho, dolor intenso y sensación febril, de un día de evolución. Al examen clínico se encontró aumento de volumen que abarcaba las regiones; frontal, periorbitaria, preauricular, submandibular y trapezoidal derecha (figura 1), de consistencia blanda en región frontal derecha con signo de fóvea positivo y de consistencia firme en el resto de su extensión, doloroso a la palpación y con afección de piel adyacente. No se encontraron focos óticos, glandulares u odontogénicos evidentes. Además, se identificó la presencia de secreción melicérica en el ojo derecho.

Los exámenes de laboratorio revelaron leucocitosis de $14,18 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobina de 15,8 g/dl, glucosa 126 mg/dl, creatinina 1,73 mg/dl, sodio de 126 mmol/l, proteína C reactiva en 207 mg/l y lactato en 3,2 mmol/l.

La tomografía axial computarizada (TAC) maxilofacial y de cuello con contraste, mostró un extenso compromiso inflamatorio en las regiones fronto-orbitaria derecha, facial y cervical ipsilateral, de aspecto edematoso, con líquido laminar profundo al músculo platisma, y adenopatías cervicales multicompartimentales reactivas. En base a estos antecedentes, se consideró necesaria la intervención quirúrgica inmediata (Figura 2).

Bajo anestesia general con intubación orotraqueal, se realizó un abordaje hemicoronal derecho, con extensión periorbitaria, retroauricular, submandibular, occipital y trapezoidal ipsilaterales (Figura. 3). Un aseo quirúrgico exhaustivo, el retiro de tejido esfacelado, la exodoncia de las piezas 4.5 y 4.7, el drenaje de abundante contenido hematopurulento, la toma de muestras para cultivo, la instalación de un drenaje semiaspirativo (Hemosuc), y

el cierre de los abordajes utilizando suturas vicryl 4-0, corchetes y seda 3-0, con el objetivo de lograr un cierre por primera intención.

El cultivo obtenido fue positivo para *Streptococcus Pyogenes* o *Streptococcus β Hemolítico* del Grupo A (SBHGA), ajustando la terapia empírica de ampicilina/sulbactam 3 gr EV cada 6 horas, a una terapia dirigida, consistente en penicilina 4 000 000 UI cada 4 horas EV en conjunto con clindamicina 900 mg cada 8 horas EV.

Posteriormente se mantuvieron controles diarios que implicaron la limpieza de drenajes y curaciones avanzadas en piel necrótica. Después de una semana se retiraron los drenajes, seguido de los corchetes y suturas a las dos semanas. El paciente fue dado de alta hospitalaria tres semanas después de la intervención quirúrgica, con indicación de controles ambulatorios para la realización de curaciones avanzadas en las áreas de piel necrótica (Figura. 4A). Estas se prolongaron hasta la semana 13 postoperatoria, donde se otorgó el alta definitiva (Figura. 4B).



Figura 1. Examen clínico al ingreso del paciente: Edema de hemicara derecha, periorbitario y frontal; se observa secreción melicérica en ojo derecho.

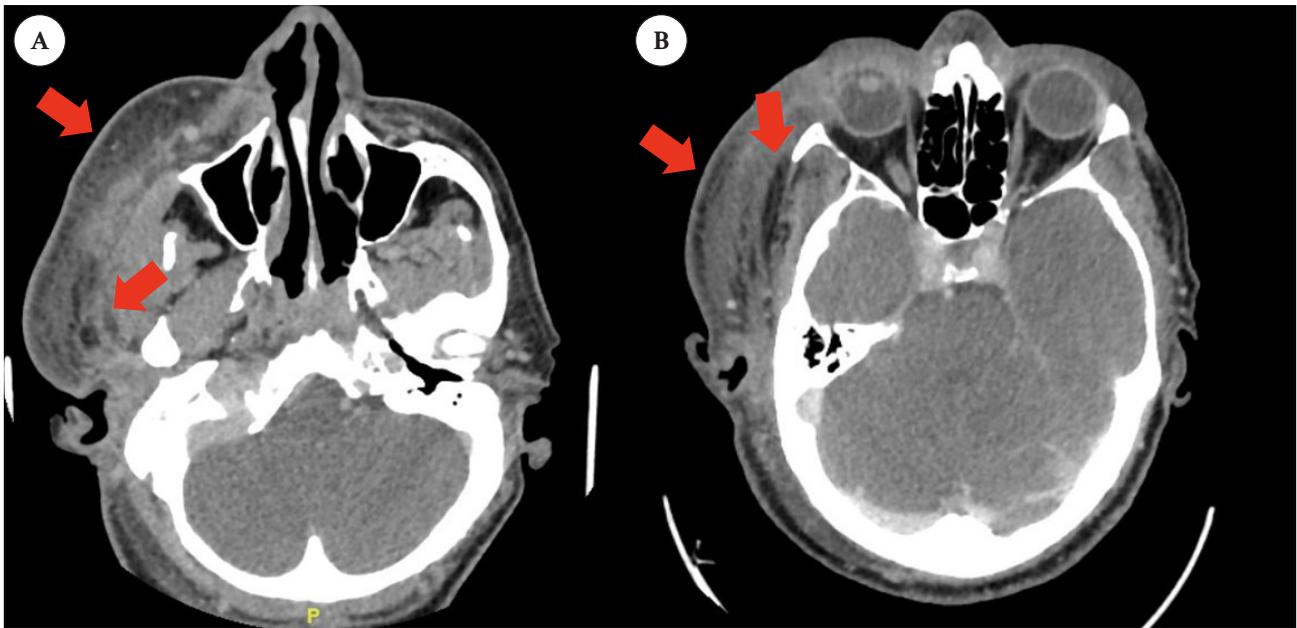


Figura 2. Tomografía axial computarizada corte axial. **A:** Correspondiente a tercio medio facial: Muestra el compromiso del tejido celular subcutáneo de la región geniana derecha y de espacios neumatizados en el espesor del tejido. **B:** Correspondiente a tercio superior facial: Muestra compromiso del tejido celular subcutáneo de la región temporal derecha y de espacios neumatizados en planos más profundos.



Figura 3. Abordaje hemicoronal derecho, con sus respectivas extensiones periorbitaria, retroauricular, submandibular, occipital y trapezoidal ipsilaterales.



Figura 4. A: Postoperatorio inmediato. **B:** Control a las 13 semanas.

DISCUSIÓN

Una serie de casos y metanálisis mostró que el 54,4% de los individuos con FN presentaban comorbilidades asociadas. Las más frecuentes fueron diabetes mellitus (28,2%), hipertensión (8,7%), trastorno por uso de alcohol (8,7%) e inmunosupresión (8,7%)⁽⁹⁾. Este hallazgo concuerda con los de Perteau M et al.⁽²⁾, donde el 50% de los pacientes presentó comorbilidades, mientras que el 21% no tenían antecedentes médicos significativos. Sus condiciones más prevalentes fueron diabetes mellitus 32%, hipertensión 26%, abuso crónico de alcohol 21% y enfermedades hepáticas 11%. El caso presentado en este estudio se incluye dentro del grupo que no presenta comorbilidades, lo que es coherente con lo reportado en la literatura.

Perteau M et al.⁽²⁾, determinó que el origen más frecuente en territorio facial fue trauma, seguido de focos odontogénicos y en 38% de los casos sin factor causal aparente. Lo que contrasta con lo reportado por Nazir H et al.⁽¹⁰⁾, quienes señalan como causa más común las infecciones odontogénicas, seguidas por el trauma, y en 19,6% de causa desconocida. En este reporte no se logró identificar la causa, evidenciando

la relevancia de los casos sin un origen claro descritos en la literatura.

Nazir H et al.⁽¹⁰⁾ documentaron la presencia de *Streptococcus β hemolítico*, *Streptococcus milleri* y *Streptococcus pyogenes*. Consistente con lo reportado por Perteau M et al.⁽²⁾ quienes observaron la presencia de grupos de *Streptococcus β hemolítico*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus milleri group*, *Acinetobacter sp.*, *Enterobacter cloacae* e incluso agentes fúngicos.

En el caso presentado, la presencia de leucocitosis, junto con niveles elevados de proteína C reactiva y lactato; indican una respuesta inflamatoria aguda y sugieren la presencia de una infección grave. En 2004 se publicó el score de riesgo de laboratorio clásico para FN (LRINEC por sus siglas en inglés Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) (tabla 1) basado en indicadores de laboratorio comunes, permitiendo estimar el potencial diagnóstico de FN en procesos infecciosos de tejidos blandos ya diseminados^(11,12). Un puntaje mayor o igual a 6, es un indicador relativamente específico de FN, siendo necesario considerar en conjunto los antecedentes clínicos e imagenológicos

del individuo ^(13,14). Utilizando un score 6, se reportó un valor predictivo positivo (VPP) del 92% y un valor predictivo negativo (VPN) del 96% ^(11,15). Sin embargo, estudios más recientes han cuestionado la utilidad diagnóstica del score LRINEC.

Tabla 1. “Criterio de puntuación diagnóstica para fascitis necrotizante basado en pruebas de laboratorio: Indicador de riesgo de laboratorio para fascitis necrotizante (LRINEC).”

Variable	Valor	Puntuación
Proteína C Reactiva (mg/l)	≤150	0
	>150	4
Recuento Leucocitario (x10³/mm³)	<15	0
	15~25	1
	>25	2
Hemoglobina (g/dl)	>13,5	0
	11~13,5	1
	<11	2
Sodio (mmol/l)	≥135	0
	<135	1
Creatinina (mg/dl)	1,6	0
	>1,6	1
Glucosa (mg/dl)	≤180	0
	>180	1

“Nota: Puntuación <6: bajo riesgo. Puntuación 6-7: riesgo intermedio, se debe sospechar de NF. Puntuación ≥8: alto riesgo, altamente sugestivo de NF.” ^(10,12)

Una revisión sobre FN en extremidades superiores e inferiores reportó una sensibilidad del 49,39%, un VPP de 34,91% y un VPN de 89,99% ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, Kim DH et al. ⁽¹⁷⁾, evaluaron el score en FN de cabeza y cuello, encontrando una sensibilidad del 75% y un VPN de 98,29%.

Estos hallazgos indican que el score LRINEC no es suficientemente confiable como herramienta diagnóstica. Sin embargo, los altos VPN refuerzan su utilidad como herramienta de exclusión. Esto subraya la necesidad de desarrollar y validar estrategias diagnósticas adicionales que permitan identificar con precisión esta infección.

El manejo inicial de FN del territorio craneocervical implica asegurar prioritariamente la vía aérea, mejorar aspectos metabólicos y administrar

antibióticos endovenosos de amplio espectro, junto con antiinflamatorios no esteroideos, entre otros medicamentos ⁽¹⁰⁾. Además, requiere un manejo quirúrgico agresivo con desbridamiento de tejido necrótico y drenaje de colecciones líquidas o gaseosas con el propósito de preservar la integridad de las estructuras comprometidas ^(18,19). El cultivo de microorganismos es indispensable, ya que permite una mejor orientación y una mayor eficacia de la terapia antibiótica, dirigida a los microorganismos hallados en el cultivo. ^(2,4,13)

Este caso ofrece importantes lecciones clínicas, subrayando la necesidad de un diagnóstico precoz y un manejo agresivo para alcanzar resultados satisfactorios, reducir complicaciones y minimizar secuelas funcionales y estéticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arteaga-Bonilla R, Arteaga-Michel R. Fascitis necrosante. Rev bol ped. 2003 Jun [citado el 1 abril 2024]; 42(2):102-105. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752003000200006&lng=es
2. Perteaga M, Fotea MC, Luca S, et al. Periorbital Facial Necrotizing Fasciitis in Adults: A Rare Severe Disease with Complex Diagnosis and Surgical Treatment-A New Case Report and Systematic Review. J Pers Med. 2023 Nov 16;13(11):1612. doi: 10.3390/jpm13111612.
3. Martínez AY, McHenry CR, Meneses Rivadeneira L. Fasciitis necrosante cervicofacial: una infección severa que requiere tratamiento quirúrgico temprano. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2016;38(1):23-8. doi:10.1016/j.maxilo.2014.04.008.
4. Miller LE, Shaye DA. Noma and Necrotizing Fasciitis of the Face and Neck. Facial Plast Surg. 2021 Aug;37(4):439-445. doi: 10.1055/s-0041-1722894.
5. Hasham S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotising fasciitis. BMJ. 2005;330(7495):830-3. doi:10.1136/bmj.330.7495.830.
6. Fais P, Viero A, Viel G, et al. Necrotizing fasciitis: case series and review of the literature on clinical and medico-legal diagnostic challenges. Int J Legal Med. 2018 Sep;132(5):1357-1366. doi: 10.1007/s00414-018-1838-0.
7. Choi M-G. Necrotizing fasciitis of the head and neck: a case report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015;41(2):90. doi: 10.5125/jkaoms.2015.41.2.90

8. Hysong AA, Posey SL, Blum DM, Benvenuti MA, Benvenuti TA, Johnson SR, et al. Necrotizing fasciitis: Pillaging the acute phase response. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(6):526–37. doi:10.2106/jbjs.19.00591
9. Yan D, Holan C, Padilla PL, Ramtin S, Shah D, Hancock E, et al. Head and Neck Manifestations of Necrotizing Fasciitis: A Case Series and Meta-Analysis. *Face.* 2023 Jun 1;4(2):264–72.
10. Nazir H, Ying Chieng C, Rogers SN, Nekrasius R, Dodd M, Shah N. Outcomes of necrotizing fasciitis in the head and neck region in the United Kingdom—a case series and literature review. *Adv Oral Maxillofac Surg.* 2022; 6(100254):100254. doi:10.1016/j.adoms.2022.100254.
11. Wong CH, Khin L-W, Heng K-S, Tan K-C, Low C-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1535–41. doi: 10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d.
12. Bechar J, Sepehripour S, Hardwicke J, Filobos G. Laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 May; 99(5):341–346. doi: 10.1308/rcsann.2017.0053.
13. Wei XK, Huo JY, Yang Q, Li J. Early diagnosis of necrotizing fasciitis: Imaging techniques and their combined application. *Int Wound J.* 2024 Jan; 21(1):e14379. doi: 10.1111/iwj.14379.
14. Hua J, Friedlander P. Cervical necrotizing fasciitis, diagnosis and treatment of a rare life-threatening infection. *Ear Nose Throat J.* 2023; 102(3):NP109–13. doi: 10.1177/0145561321991341.
15. Noroña B, Ramos E, Buitron G, Cajas M. Utilidad de la escala “laboratorio para riesgo de infecciones necrotizantes de tejidos blandos” (LRINEC) en un caso de fascitis necrotizante por *Escherichia coli*. *Rev ecuat med Eugenio Espejo.* 2018; 7(10):11–15.
16. Tarricone A, De La Mata K, Gee A, Axman W, Buricea C, Mandato M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of LRINEC Score for Predicting Upper and Lower Extremity Necrotizing Fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2022 Mar-Apr; 61(2):384–389. doi:10.1053/j.jfas.2021.09.015.
17. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Application of the laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score to the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2022 Jul;92(7–8):1631–1637. doi: 10.1111/ans.17459.
18. Wong CH, Yam AK, Tan AB, Song C. Approach to debridement in necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 2008 Sep;196(3):e19–24. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.08.076.
19. Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, Evans HL. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg.* 2014;51(8): 344–362. doi:10.1067/j.cpsurg.2014.06.001.

Neumotórax y neumomediastino espontáneo asociado a neumonía grave por COVID-19. Reporte de caso

Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum associated with severe COVID-19 pneumonia. A case report

Johan Azañero-Haro^{1,2,a} , Liliana Chambi^{1,a} , Alonso Soto^{1,2,a,b} 

Citar como:

Azañero-Haro J, Chambi L, Soto A. Neumotórax y neumomediastino espontáneo asociado a neumonía grave por COVID-19. Reporte de caso. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 50-56. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5493

Recibido: 05/06/2024

Aceptado: 30/01/2025

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El reporte fue financiado por los autores. Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

LCP y **JAH**: participaron en la génesis de la idea y en la atención clínica hospitalaria de la paciente, la recolección de la información de la historia clínica, redacción del manuscrito. **JAH** y **AS**: participaron en la elaboración del manuscrito y en la revisión crítica del mismo. Todos los autores aprobaron la versión final del presente trabajo de investigación.

Correspondencia:

Johan Azañero-Haro, MD
Hospital Nacional Hipólito Unánue. Av. Cesar Vallejo 1390, El Agustino, Lima, Perú.
Correo electrónico:
johan1675@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

¹ Departamento de Medicina Interna. Hospital Nacional Hipólito Unánue. Lima, Perú.

² Posgrado de medicina, Facultad de ciencias de Salud. Universidad Científica del Sur, Lima. Perú.

^a Médico Internista.

^b PhD en Ciencias Biomédicas.

RESUMEN

Durante la pandemia de COVID-19, la insuficiencia respiratoria aguda, frecuentemente asociada al síndrome de distrés respiratorio agudo, requirió la consideración de diagnósticos alternativos que demandaron diversas intervenciones terapéuticas. Se presenta el caso de un hombre de 41 años, con COVID-19, quien presentó neumotórax espontáneo y neumomediastino. A pesar del tratamiento convencional, su condición empeoró, por la tos intensa. La inserción de un tubo torácico llevó a una mejoría inmediata. Las tomografías computarizadas de seguimiento mostraron resolución del neumotórax y del neumomediastino. Este caso subraya el riesgo potencialmente mortal del neumotórax y neumomediastino espontáneo en pacientes con la COVID-19, enfatizando el reconocimiento temprano para la prevención.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, enfisema mediastínico, neumotórax.

SUMMARY

During the COVID-19 pandemic, acute respiratory failure, often associated with acute respiratory distress syndrome, required a broad differential diagnosis that demanded several therapeutic interventions. We present the case of a 41-year-old with COVID-19 who presented pneumothorax and pneumomediastinum. The insertion of a chest tube immediately improved his respiratory distress. Follow-up images revealed the resolution of the pneumothorax and pneumomediastinum. This case emphasizes the potentially lethal complications of spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in COVID-19 patients.

KEYWORDS: COVID-19, mediastinal emphysema, pneumothorax.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 exhibe una variabilidad clínica significativa, desde casos asintomáticos hasta formas graves, lo cual se reflejó en una elevada tasa de mortalidad. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con enfermedad respiratoria desarrollan neumonía grave, lo que potencialmente lleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica.⁽¹⁾

Complicaciones poco comunes, como el neumomediastino espontáneo y el neumotórax no relacionado con la ventilación, han surgido en casos graves de la COVID-19. El neumomediastino espontáneo se observa en el 1,4% de los casos graves y críticos⁽²⁾, principalmente asociado con la ventilación mecánica⁽³⁾. El neumotórax espontáneo, una complicación poco frecuente del SDRA, ocurre en el 1,7% de los pacientes hospitalizados⁽⁴⁾ y hasta en el 11% de los pacientes críticamente enfermos⁽³⁾, lo que contribuye a un aumento de la mortalidad de hasta el 33%.⁽⁵⁾

Dado que estas complicaciones son infrecuentes y pueden influir en la evolución clínica y pronóstico de los pacientes con COVID-19, es importante documentar y analizar su presentación. Se presenta el caso de un hombre con neumonía grave por COVID-19 que desarrolló neumotórax y neumomediastino espontáneos durante la hospitalización, con el objetivo de contribuir al reconocimiento y manejo de estas entidades en la práctica clínica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 41 años, no fumador, natural y procedente de Lima, Perú, sin comorbilidades relevantes, presentó síntomas de COVID-19 cuatro días después de tener contacto intradomiciliario con su hermana infectada, ambos no vacunados. Inicialmente presentaba tos seca, malestar general y mialgias, parcialmente aliviados con paracetamol (acetaminofen). Su condición se deterioró rápidamente, con la aparición de disnea a moderados esfuerzos, dolor torácico a la inspiración profunda y fiebre intermitente. Los síntomas empeoraron progresivamente, lo que llevó a su ingreso al servicio de urgencia de un hospital de referencia de Lima.

Al ingreso, tenía presión arterial de 122/64 mmHg, taquicardia 120 latidos por minuto, taquipnea 32 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno del 85% y temperatura de 38,5°C. El examen físico reveló disminución del murmullo vesicular en tercio

inferior de hemitórax derecho y crepitantes difusos en ambos campos pulmonares. El resto del examen sin particularidades.

La gasometría arterial inicial reveló insuficiencia respiratoria tipo I (pH 7,39; pCO₂ 41 mm Hg, HCO₃⁻ 23 mEq/l, pO₂ 48 mm Hg. Los parámetros hematológicos basales estaban dentro de los límites normales, excepto los reactantes de fase aguda y el dímero D, que eran elevados. La prueba de exudado nasofaríngeo para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 resultó positiva. Además, se realizó serología para VIH, con resultado negativo.

La tomografía espiral multicorte (TEM) inicial de tórax (figura 1) reveló extensas áreas de opacidades parcheadas en vidrio esmerilado en ambos pulmones acompañadas de un engrosamiento intersticial inter e intralobulillar lineal de distribución central y periférica, así como consolidaciones en segmentos basales. Durante los primeros siete días de hospitalización, a pesar de estar con dexametasona 6 mg endovenosa cada 24 horas, enoxaparina 60 mg subcutánea cada 24 horas, oxigenoterapia por cánula nasal (fiO₂ 40%) y medicación sintomática, la condición clínica del paciente continuó deteriorándose. La falta de camas en las unidades de cuidados intensivos limitó las opciones terapéuticas, lo que obligó a aumentar la administración de oxígeno mediante una máscara de reservorio a fiO₂ 80%. Ante la sospecha de una infección bacteriana intrahospitalaria sobreagregada, se le administró piperacilina/tazobactam 4,5 g endovenoso cada 6 horas. Debido al deterioro clínico, una nueva TEM torácica reveló una marcada progresión de los hallazgos previamente observados, con la presencia de un neumomediastino que disecaba los planos grasos de grandes vasos y se dirigía hacia la región cervical (figura 2). Se administraron medicamentos sintomáticos, incluyendo antipiréticos/antiinflamatorios, analgésicos y antitusígenos, y se implementaron medidas para evitar las maniobras de Valsalva.

A pesar del tratamiento administrado, el paciente presentó evolución desfavorable. En una nueva TEM torácica, se evidenció la persistencia de amplias áreas de vidrio esmerilado, asociadas a engrosamiento lineal intersticial peri e intralobulillar, configurando un patrón en empedrado. Además, se observó un escaso neumotórax derecho y el neumomediastino con las mismas características descritas anteriormente (figura 3).

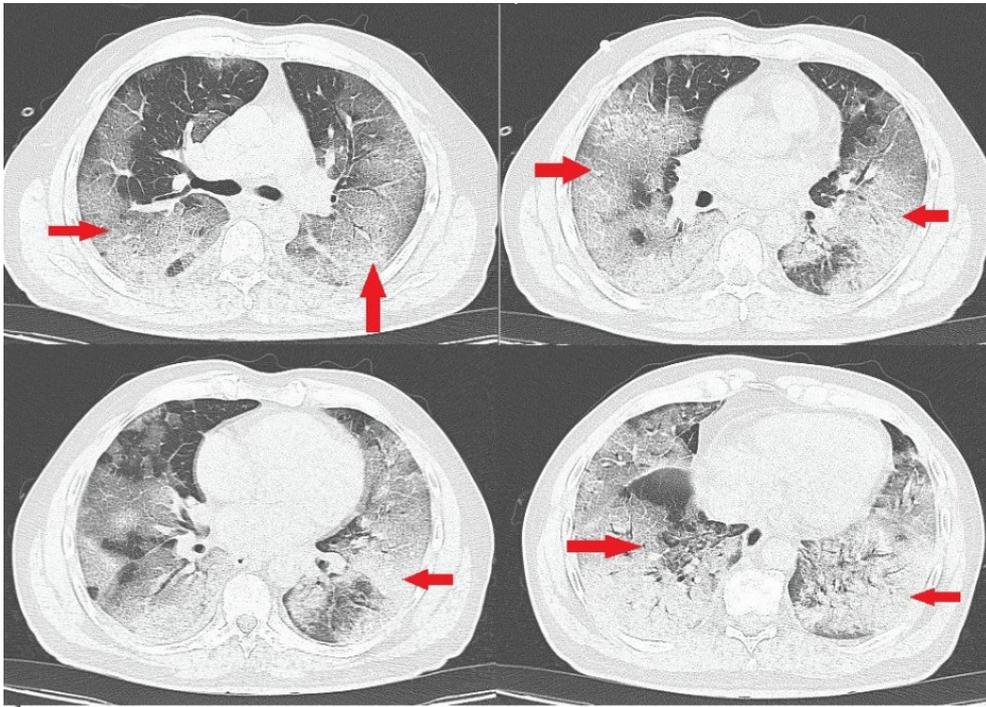


Figura 1. La tomografía computarizada de tórax muestra extensas áreas de opacidades en vidrio esmerilado en ambos pulmones. Se observa engrosamiento intersticial lineal, tanto interlobulillar como intralobulillar, con distribución central y periférica, junto a consolidación en los segmentos basales (flechas rojas).

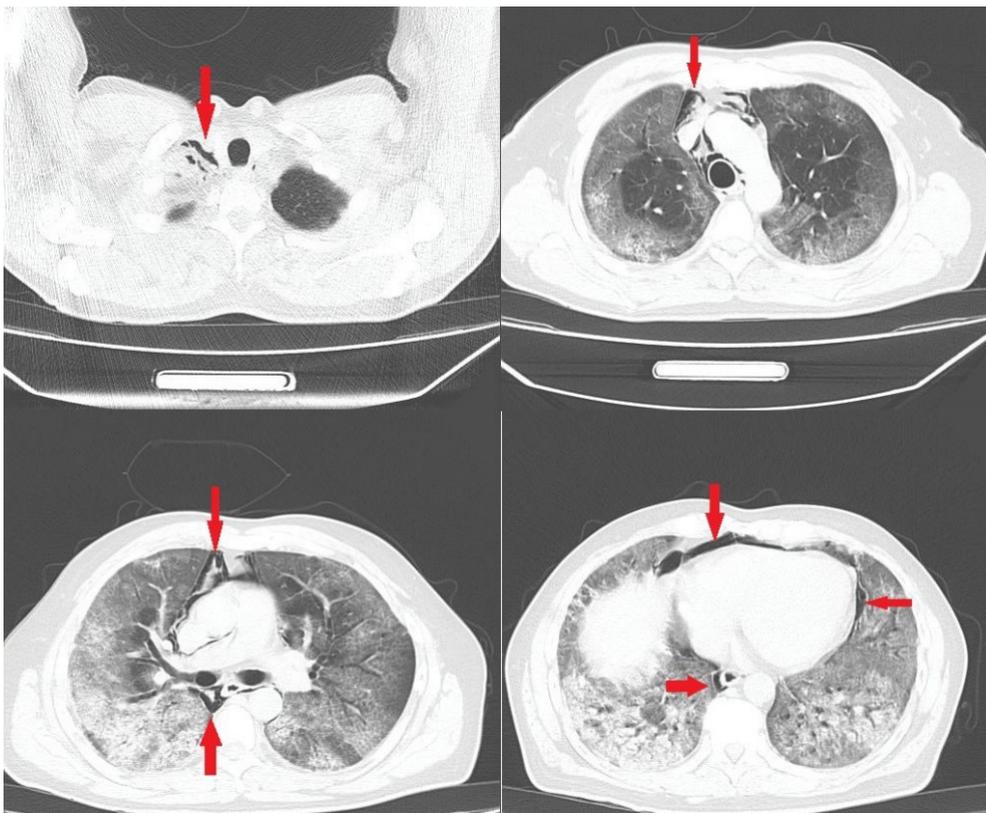


Figura 2. Muestra un aumento marcado en las áreas de opacidades en vidrio esmerilado en comparación con la figura 1. Se evidencia neumomediastino que disecciona a través de los planos grasos de los grandes vasos y se extiende hacia la región cervical (flechas rojas).

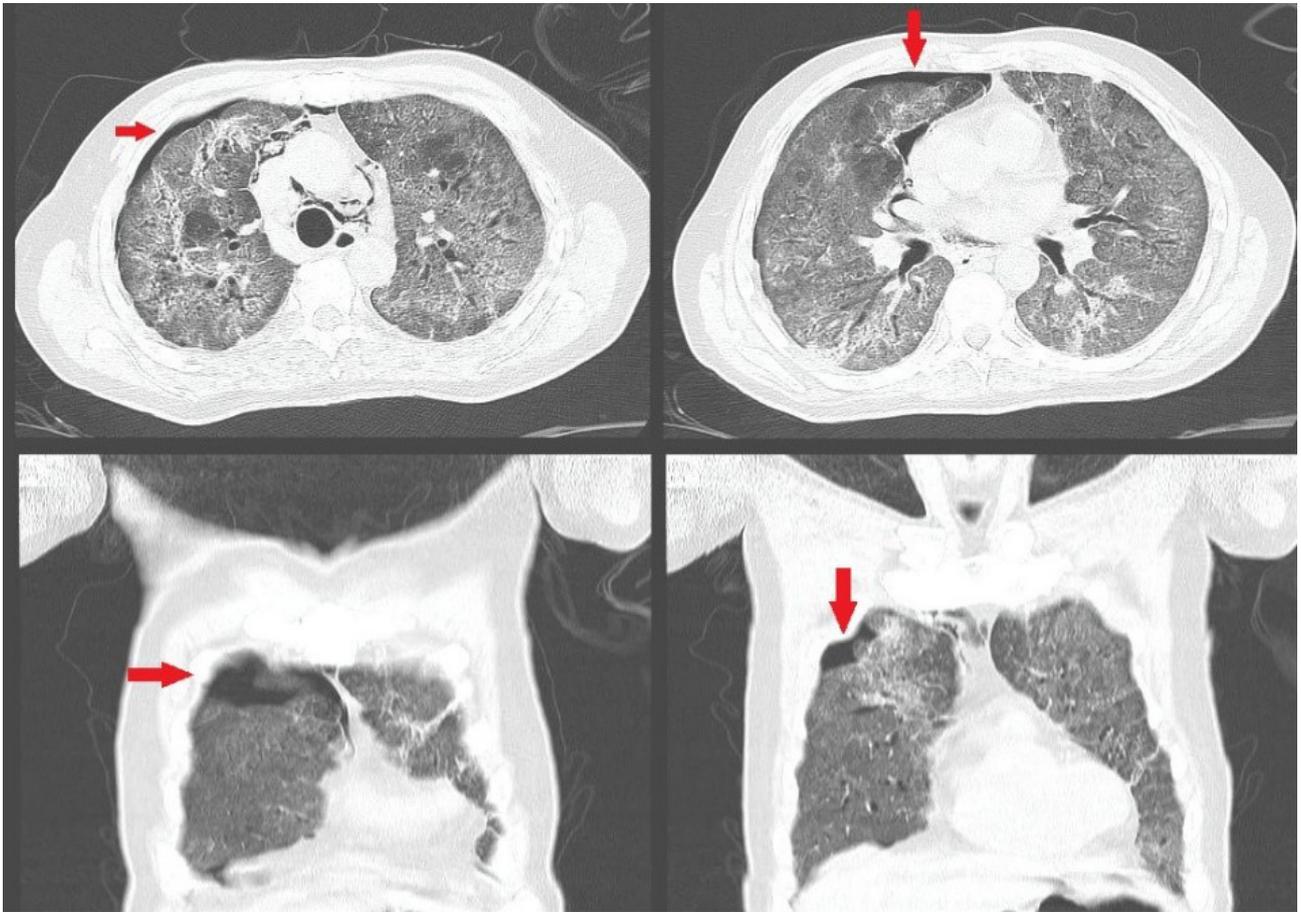


Figura 3. Muestra un pequeño neumotórax derecho y el neumomediastino con las mismas características descritas en la figura 2 (flechas rojas).

Los hemocultivos y cultivos de esputo fueron negativos. A las 48 horas se le realizó un nuevo control tomográfico (figura 4) que mostró un hidroneumotórax derecho, asociado a la disminución de volumen del lóbulo superior derecho. Se observaron amplias áreas de patrón en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares, con engrosamiento intersticial inter e intralobulillar, predominantemente en las zonas parahiliar bilateral y en lóbulos superiores, configurando un patrón en empedrado. Además, se visualizaron burbujas aéreas en tejido graso del

mediastino, de menor extensión al visualizado en el estudio previo. Debido a esto, se le colocó un drenaje torácico.

El paciente mostró mejoría clínica y en los controles radiológicos posteriores, por lo que se decidió retirar el tubo de drenaje y completar la terapia antibiótica. Además, se inició terapia respiratoria y se pautó continuar con terapia física y respiratoria, así como la administración de codeína 30 mg cada 8 horas y tratamiento analgésico al alta médica.

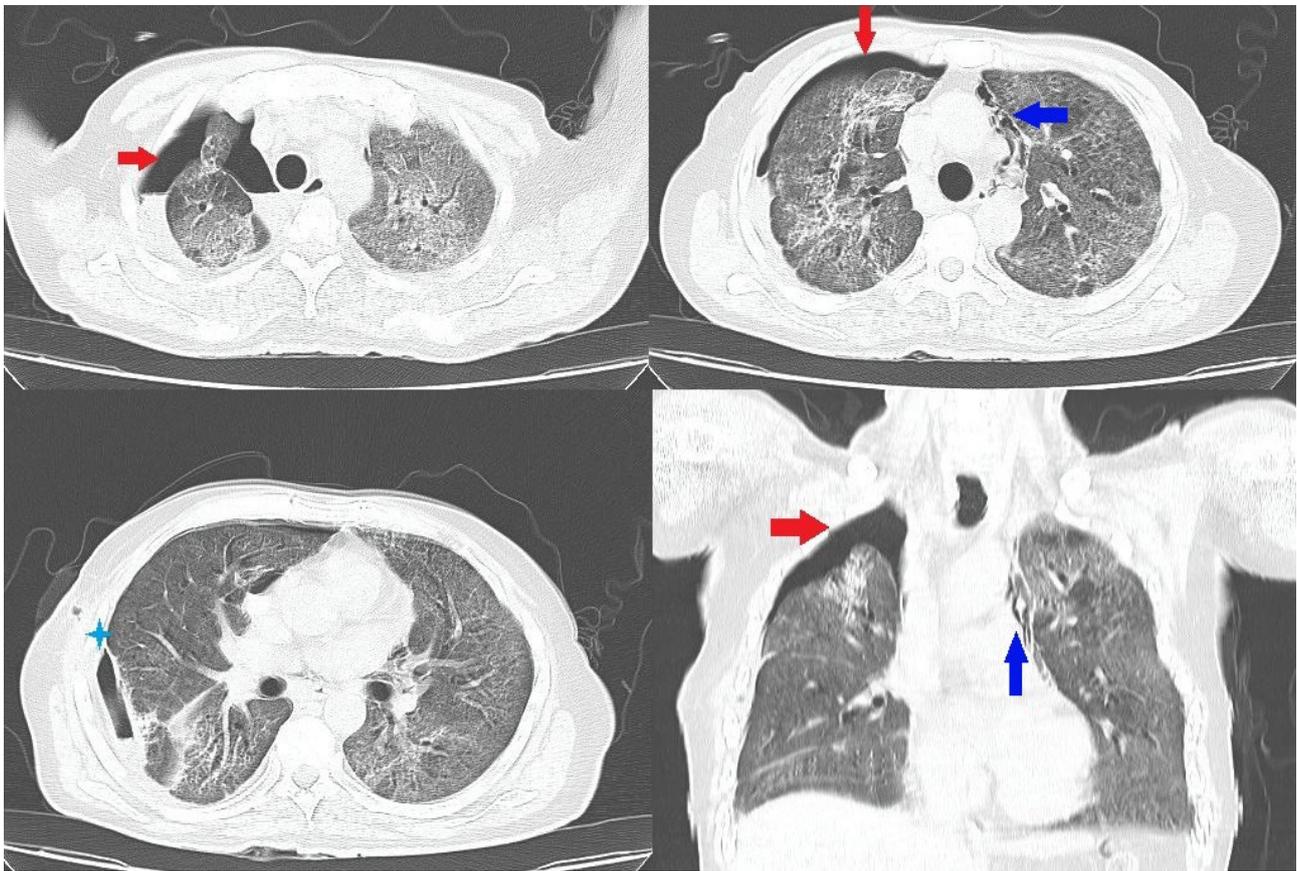


Figura 4. Muestra un hidroneumotórax derecho asociado con una disminución del volumen del lóbulo superior derecho. Se observan burbujas de aire en el tejido graso del mediastino (flechas azules) y neumotórax (flechas rojas). Cabe destacar el drenaje torácico (marcador celeste).

DISCUSIÓN

En este reporte de caso se presenta a un paciente con neumonía grave por COVID-19 que desarrolló simultáneamente neumotórax espontáneo y neumomediastino, dos complicaciones poco frecuentes pero asociadas a un aumento en la morbilidad y mortalidad ^(4,5). La aparición conjunta de estas condiciones en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 es inusual ⁽⁶⁾, lo que resalta la importancia de su identificación temprana y un monitoreo estricto en pacientes con deterioro respiratorio progresivo.

El mecanismo subyacente para esta coexistencia puede estar relacionado con el daño alveolar difuso observado en casos graves o críticos de la enfermedad ⁽⁷⁾. La participación extensa del pulmón y la inflamación resultante pueden predisponer a la ruptura alveolar, permitiendo que el aire entre tanto en la cavidad pleural como en el mediastino ⁽⁸⁾. Clínicamente, los pacientes pueden presentar tos seca, dolor pleurítico en el pecho y disnea, lo que hace necesaria una

identificación para un diagnóstico temprano de estas complicaciones. ^(7,9,10)

El neumotórax puede ocurrir de forma espontánea o estar asociado con diversas afecciones, como enfisema, neoplasias, enfermedades pulmonares intersticiales, enfermedades del tejido conectivo e infecciones ^(1,4,8). En este caso, el paciente no presentaba enfermedades preexistentes, ni antecedentes de ventilación mecánica o colocación de catéter venoso central, factores comúnmente relacionados con el neumotórax secundario. Sin embargo, la tos persistente e intensa, un síntoma frecuente en la neumonía por COVID-19, puede elevar la presión intraalveolar y provocar la ruptura alveolar con la consiguiente fuga de aire hacia el espacio pleural ^(7,9). Aunque factores como el género masculino, el tabaquismo y el abuso de sustancias se han descrito como factores de riesgo adicionales ^(2,9,11), nuestro paciente no tenía antecedentes de estos.

El manejo del neumotórax en este paciente consistió en la inserción de un tubo de drenaje torácico convencional, lo que permitió la expansión pulmonar dentro de las 48-72 horas ^(3,4). Los reportes en pacientes con COVID-19 sugieren que el pronóstico de estas complicaciones depende en gran medida de la progresión de la afectación pulmonar subyacente. ⁽¹²⁾

El neumomediastino, una complicación rara, puede estar asociado con condiciones como el asma, enfermedades pulmonares intersticiales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, quistes pulmonares y cáncer de pulmón ^(1,10), pero nuestro paciente no tenía alguna de estas condiciones. En la COVID-19, los episodios intensos de tos contribuyen a aumentar la presión de las vías respiratorias, causando ruptura alveolar y liberación de aire hacia el mediastino ⁽⁷⁾. Este fenómeno, conocido como el “efecto Macklin”, ocurre como resultado de la ruptura alveolar con fuga de aire a través del intersticio hacia los tejidos peribronquiales y perivasculares hacia el hilio y finalmente hacia el mediastino ^(1,3,10). Además, la propagación del aire puede extenderse hacia el tejido subcutáneo, el espacio endotorácico, la cavidad peritoneal e incluso el canal espinal. ⁽⁷⁾

Estas complicaciones se han documentado en la neumonía estafilocócica, especialmente aquellas con apariencia bullosa, así como en la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* y neumonías virales, incluyendo el SARS (síndrome respiratorio agudo grave), el virus de la influenza A (H1N1), el adenovirus y el SARS-CoV-2 ^(2,5,7,11). En particular, la infección por *Pneumocystis jirovecii* es una causa frecuente de neumotórax espontáneo en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en aquellos con VIH/SIDA. Sin embargo, nuestro paciente era seronegativo para el VIH, lo que hace poco probable esta etiología en su caso. Asimismo, la neumonía estafilocócica suele asociarse con leucocitosis y lesiones cavitarias, hallazgos que no se evidenciaron en nuestro paciente, lo que disminuye aún más la probabilidad de esta infección como causa adyacente. ⁽¹³⁾

Aunque el neumomediastino generalmente se autolimita y responde a medidas conservadoras, su ocurrencia simultánea con neumotórax en la neumonía por COVID-19 es extremadamente rara y debe considerarse una complicación clínica debido a su impacto en la evolución del paciente y la posible necesidad de intervenciones terapéuticas adicionales ^(5,10,11). Esta combinación de complicaciones puede agravar la insuficiencia respiratoria y aumentar el

riesgo de desenlaces desfavorables, especialmente en pacientes con antecedentes de tos persistente y automedicación con analgésicos, lo que puede enmascarar la progresión de los síntomas.

El monitoreo radiológico es fundamental en pacientes con neumonía grave por COVID-19, ya que permite la detección temprana de complicaciones como el neumotórax y neumomediastino, lo que facilita una intervención oportuna. ^(2,6,9)

Finalmente, este caso destaca la importancia de considerar el neumotórax y el neumomediastino como posibles complicaciones en pacientes con COVID-19 que presentan deterioro respiratorio progresivo, incluso en ausencia de ventilación mecánica o factores de riesgo clásicos para neumotórax o neumomediastino. La presencia de tos persistente e intensa puede ser un desencadenante clave, lo que resalta la necesidad de un monitoreo clínico y radiológico oportuno. Además, subraya la relevancia de la disponibilidad de recursos terapéuticos adecuados, como el drenaje pleural oportuno y el acceso a cuidados intensivos, para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lorente-González M, Terán-Tinedo JR, Zevallos-Villegas A, Laorden D, Mariscal-Aguilar P, Suárez-Ortiz M, et al. Severe SARS-CoV-2 Pneumonia and Pneumomediastinum/Pneumothorax: A Prospective Observational Study in an Intermediate Respiratory Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2023;08850666231180165. doi: 10.1177/08850666231180165.
- Marza AM, Petrica A, Lungeanu D, Sutoi D, Mocanu A, Petrache I, et al. Risk Factors, Characteristics, and Outcome in Non-Ventilated Patients with Spontaneous Pneumothorax or Pneumomediastinum Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Gen Med.* 2022;15:489-500. doi: 10.2147/IJGM.S347178
- Belletti A, Todaro G, Valsecchi G, Losiggio R, Palumbo D, Landoni G, Zangrillo A. Barotrauma in Coronavirus Disease 2019 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Systematic Literature Review. *Crit Care Med.* 2022;50(3):491-500. doi: 10.1097/CCM.0000000000005283.
- Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2002697. doi: 10.1183/13993003.02697-2020.

5. Abdelghany Y, Rachmasari K, Alvarez-Mulett S, Wong R, Rajwani K. Incidence and management of pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in COVID-19. *SAGE Open Med.* 2022;10:20503121221124761. doi: 10.1177/20503121221124761.
6. Bonato M, Fraccaro A, Landini N, Zanardi G, Catino C, Savoia F, et al. Pneumothorax and/or Pneumomediastinum Worsens the Prognosis of COVID-19 Patients with Severe Acute Respiratory Failure: A Multicenter Retrospective Case-Control Study in the North-East of Italy. *J Clin Med.* 2021;10(21):4835. doi: 10.3390/jcm10214835.
7. Juneja D, Kataria S, Singh O. Air leaks in COVID-19. *World J Virol.* 2022;11(4):176-85. doi: 10.5501/wjv.v11.i4.176.
8. Büyükkarabacak Y, Pirzirenli MG, Gurz S, Abacı H, Taslak Şengül A, Çelik B, et al. COVID-19 and pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema: Analysis of risk factors. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2023;31(1):69-77. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2023.23081.
9. Brandi N, Ciccarese F, Rimondi MR, Balacchi C, Modolon C, Sportoletti C, et al. An Imaging Overview of COVID-19 ARDS in ICU Patients and Its Complications: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):846. doi: 10.3390/diagnostics12040846
10. Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol.* 2022;29(1):23-34. doi: 10.1007/s10140-021-01976-5.
11. Shahsavarinia K, Rahvar G, Soleimanpour H, Saadati M, Vahedi L, Mahmoodpoor A. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in critically ill COVID-19 patients: A systematic review. *Pak J Med Sci.* 2022; 38(3Part-I):730-5. doi: 10.12669/pjms.38.3.5529.
12. Nunna K, Braun AB. Development of a large spontaneous pneumothorax after recovery from mild COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):e238863. doi: 10.1136/bcr-2020-238863.
13. Clark SB, Hicks MA. Staphylococcal Pneumonia. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559152/>

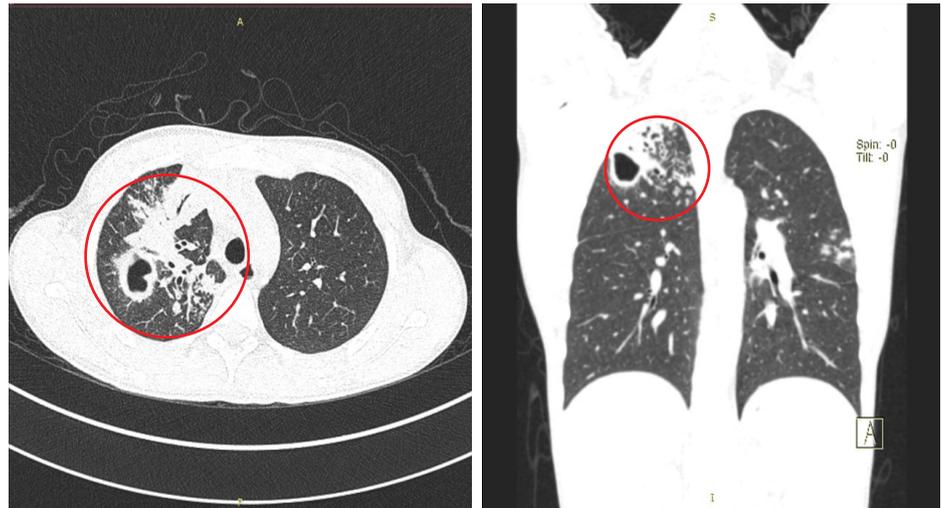
Tuberculosis, patrón tomográfico

CT scan patterns of tuberculosis

Ileana Beatriz Quiroga-López^{1,a} , Dionis Ruiz-Reyes^{1,a} 

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Pediátrico Provincial José Luis Miranda. Villa Clara, Cuba.

^a Docente



Citar como:

Quiroga-López IB, Ruiz-Reyes D. Tuberculosis, patrón tomográfico. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 57-58. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5957

Recibido: 01/11/2024

Aceptado: 12/12/2024

Correspondencia:

solbeatriz443@gmail.com
teléfono de contacto +53
53802128



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

Varón de 15 años, con antecedente de contacto estrecho con paciente con tuberculosis, acudió por presentar fiebre, pérdida de peso ligera y sudoración nocturna. Se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) que mostró en vértice pulmonar derecho una imagen cavitaria, redondeada, de contornos lobulados, pared ligeramente engrosada en 5 mm, sin nivel hidroaéreo en su interior, contacta con la pleura parietal. Además, múltiples bronquiectasias cilíndricas por tracción, y área de consolidación inflamatoria con broncograma aéreo en su interior, subsegmentaria anterior a este nivel y a engrosamiento pleural anterior medial. En pulmón izquierdo, hiperdensidades difusas parenquimatosas en segmento posterior del lóbulo superior, periférico, subpleurales, por ocupación de bronquiolos distales y alveolos, que recuerda la diseminación broncogénica con patrón de árbol en brote. Todos los hallazgos descritos traducen polimorfismo lesional característico de la tuberculosis post-primaria

A 15-year-old male patient with a strong tuberculosis contact history attended the hospital with fever, weight loss, and night sweats. A chest CT scan revealed a rounded cavitary lesion with lobulated borders and a slightly thickened wall

of 5mm with no fluid level attached to the pleura in the right apex. In addition, multiple cylindric retracted bronchiectasis, consolidation areas in the anterior subsegmental space, and anterior and medial pleural thickening were observed. In the left lung, a bud in a tree pattern was observed. All these polymorphic radiological patterns are characteristic of post-primary tuberculosis.

Evaluación del ADN circulante tumoral en cáncer de mama

Evaluation of Circulating Tumor DNA in Breast Cancer

Carlos A. Castañeda^{1,a,2,c} , Miluska Castillo^{2,d} , Ximena Quiroz-Gil^{1,b,e} ,
Alexandra Granda-Oblitas^{3,c,e} , Javier Enciso^{1,f} 

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

³ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

^a Profesor

^b Estudiante

^c Oncólogo clínico, Doctor en Medicina.

^d Químico farmacéutico.

^e Médico cirujano.

^f Veterinario, Maestro en Ciencias Veterinarias.

Citar como:

Castañeda CA, Castillo M, Quiroz-Gil X, Granda-Oblitas A, Enciso J. Evaluación del ADN circulante tumoral en cáncer de mama. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 59-70. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5441

Recibido: 21/05/2024

Aceptado: 10/01/2025

Contribución de autoría:

CAC: concibió la idea original del artículo y diseñó el artículo. MC, XQG y AGO: participaron en la recolección de datos. CAC, MC, XQG, AGO, JE: participaron en el análisis e interpretación de datos y redacción del artículo.

Correspondencia:

Carlos Arturo Castañeda
Correo electrónico:
ccastaneda@gecoperu.org



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

RESUMEN

El ADN circulante tumoral (ADNct) evalúa componentes celulares de las neoplasias a través del plasma. El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y el estudio del ADNct permite obtener información de la neoplasia de forma mínimamente invasiva. Los pacientes con CM tienen niveles más altos de ADNct que los sujetos sin diagnóstico de cáncer. La detección y los niveles altos de ADNct son más frecuentes en los pacientes con enfermedad metastásica con mayor volumen tumoral y con enfermedad agresiva, como el fenotipo triple negativo y HER2+. El ADNct permite seleccionar el tratamiento dirigido adecuado en la enfermedad metastásica. En el CM temprano, la eliminación del ADNct durante la quimioterapia neoadyuvante se ha asociado con tasas más altas de respuesta patológica completa y una sobrevida prolongada; además, predice la recaída con varios meses de antelación.

PALABRAS CLAVE: ADN, neoplasias de la mama, sobrevida, pronóstico.

SUMMARY

Circulating tumor DNA (ctDNA) evaluates cellular components of cancer cells in plasma. Breast cancer (BC) is the most frequent one. Studying ctDNA is a non-invasive method to assess BC. Patients with BC have higher levels of ctDNA than those without. High ctDNA levels are more frequent in patients with metastatic disease with high tumor burden and with more aggressive disease, such as those with triple-negative phenotype and HER2+. ctDNA allows the selection of target treatment for metastatic disease. Elimination of ctDNA during neoadjuvant chemotherapy in early BC is associated with higher complete response rates and longer survival and also predicts relapses well in advance.

KEYWORDS: DNA, breast neoplasms, survival, prognosis.

INTRODUCCIÓN

Las biopsias líquidas obtenidas de sangre periférica y otros fluidos corporales permiten evaluar el material originado de tumores y examinar biomarcadores circulantes como Células Tumorales Circulantes (CTC), ADN circulante tumoral (ADNct), ARN libre de células, microARN, exosomas, vesículas extracelulares y genes metilados. ⁽¹⁾

El ADN circulante se encuentra en estado fragmentado en el componente sanguíneo libre de células (ADNlc). La utilidad más exitosa de esta investigación ha sido la detección de ADN fetal en la circulación de las mujeres embarazadas, y así descubrir cambios fetales en la línea germinal semanas después de la concepción, incluyendo mutaciones puntuales y aneuploidía ⁽²⁾. Los niveles de ADNlc aumentan cuando existen altos niveles de lesión celular o necrosis y son mucho más altos en pacientes con cáncer que en individuos saludables ⁽¹⁾. El ADNct representa una fracción del ADNlc y puede ser generado por necrosis producida por la infiltración tumoral por fagocitos, apoptosis o liberación activa de las células tumorales. La apoptosis es el fenómeno más común que lo genera y por ello su longitud usual es de 140 a 180 pb. Este proceso produce la liberación pasiva de ADNct en el torrente sanguíneo que depende de la ubicación, tamaño y vascularización del tumor ⁽³⁾. El ADNct tiene una vida media de aproximadamente sólo 2 horas, lo que permite evaluar la respuesta tumoral en forma temprana. Varios estudios de investigación han demostrado que la detección y los niveles de ADNct puede ser un marcador sustituto de la carga tumoral y que la variación en sus niveles se corresponde con la evolución clínica. ^(4,5)

La detección de ADNct requiere superar tres dificultades: la discriminación de ADNct del ADNlc normales y de la hematopoyesis clonal de significado incierto que son mutaciones en las células progenitoras hematopoyéticas (CHIPS de sus siglas en inglés); la presencia de niveles extremadamente bajos de ADNct (hasta el 1,0% del total ADNlc) y la cuantificación precisa del número de fragmentos mutantes en una muestra. ⁽⁶⁾

La discriminación entre ADNct y ADNlc normal se logra al identificar las mutaciones que sólo están en el ADN del tumor. Estas mutaciones somáticas comúnmente son sustituciones individuales de pares de bases. Los métodos más comúnmente utilizados para detectar ADNct son la tecnología basada en secuenciamiento de siguiente generación (NGS) ⁽⁷⁻⁹⁾

y aquella basada en reacción en cadena de polimerasa (PCR). Dentro de la metodología de PCR se incluyen la PCR de tipo gota digital (ddPCR) y la técnica con perlas, emulsión, amplificación y magnetismo (BEAMing). La mutación se informa comúnmente como la fracción (o frecuencia) de alelos variantes para un locus (VAF del término en inglés). El límite de VAF tumoral a partir del cual se puede detectar una alteración es el límite de detección (LoD) de la prueba seleccionada ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. El análisis de ADNct se puede realizar a través de dos procesos potenciales. El primero requiere la identificación de una mutación específica en el tejido tumoral para buscarla y cuantificar el nivel de ADNct en un momento determinado, siendo Signatera™ una prueba comercial disponible que evalúa el tejido tumoral y selecciona las 16 variantes clonales somáticas más relevantes que se utilizan para encontrar ADNct mediante secuenciación de nueva generación (NGS) basada en amplicones en el contexto de la detección de enfermedad residual molecular (ERM) ^(4,5). El enfoque alternativo es evaluar ADNlc para las mutaciones de interés en forma ciega sin evaluar el tejido tumoral. Esta estrategia incluye pruebas comerciales como FoundationOne Liquid CDx, que evalúa más de 300 genes, incluidas las mutaciones de *PIK3CA*, mediante NGS de hibridación/captura ⁽¹⁵⁾, y Guardant360® CDx, que evalúa más de 70 genes, incluidas las mutaciones puntuales en *ESR1* ⁽¹⁶⁾, ambas pruebas cuentan con aprobación de la FDA para enfermedad avanzada ⁽⁷⁻⁹⁾. Además, pruebas como GuardantINFINITY™ demuestran que la adición del análisis de patrones de metilación a las mutaciones somáticas mejora la sensibilidad en la detección de enfermedad residual molecular sin necesidad de analizar el primario. ⁽¹⁷⁾

El CM es el más común y la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres, y se clasifica según el estado de los receptores hormonales (RH) y HER2 en los siguientes subtipos: Luminal (RH positivo-HER2 positivo y RH positivo-HER2 negativo), HER2 enriquecido (RH negativo-HER2 positivo), y triple-negativo (TNBC de las siglas en inglés, RH negativo-HER2 negativo). ⁽¹⁴⁾

El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios más relevantes que han evaluado el papel del ADNct en los diversos subtipos de CM, primero como un biomarcador temprano de respuesta al tratamiento y supervivencia, y posteriormente como un biomarcador para la selección de tratamientos en el cáncer avanzado. Finalmente, se evaluará el papel del ADNct

en la evaluación del riesgo de recurrencia en el CM en etapas tempranas. La información se presenta en forma ordenada por área del conocimiento generado e indicando los resultados relacionados a ADNct que se obtuvieron en cada estudio.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática para identificar todos los registros elegibles; se revisaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO hasta diciembre de 2024. Además, para obtener la información más reciente se recuperaron resúmenes de las principales conferencias en cáncer de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), el Simposio sobre Cáncer de Mama de San Antonio (SABCS), y la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR) desde enero de 2023 hasta diciembre de 2024. Se incluyeron solo artículos redactados en inglés o español, y que pertenecían a las categorías de estudios descriptivos retrospectivos, prospectivos o ensayos clínicos. La búsqueda de literatura fue realizada por dos investigadores. Se identificaron los artículos relacionados con ADNct (y biopsia líquida) en pacientes con CM utilizando los términos MeSH "Circulating Tumor DNA", "DNA, Neoplasm", "Prognosis", "Survival Analysis". Adicionalmente se incluyeron artículos originales referenciados en los artículos encontrados que tenían información relevante pero publicado previamente a los años incluidos en la búsqueda.

Luego de la filtración en las bases de datos, se obtuvo un total de 298 estudios: 111 en PubMed/MEDLINE, 156 en Scopus y 31 de conferencias internacionales. Se descartaron los estudios que no cumplían con los criterios de selección y aquellos que se encontraban duplicados en más de una base de datos. Finalmente, se incluyeron 39 artículos (17 en PubMed, 14 en Scopus y un estudio referenciado) y siete resúmenes (cuatro de AACR, dos de ASCO y uno de SABCS).

Valor pronóstico de ADNct en cáncer de mama metastásico: series clínicas

Las mutaciones más frecuentes encontradas en tejido tumoral y en plasma en pacientes con CM incluyen las que ocurren en los genes *TP53* y *PIK3CA*, así como amplificaciones en *ERBB2* y *EGFR*. En el año 2016, Liang DH et al. ⁽⁴⁾, evaluaron tejido tumoral y plasma a través de NGS en 100 pacientes con CM avanzado y encontraron un buen nivel de correlación entre el tejido tumoral y el ADNct para distintas mutaciones

como variantes de nucleótido único (SNV de las siglas en inglés) y un moderado nivel de correlación para la amplificación de *ERBB2* con un nivel kappa de Cohen de 0,77. Además, encontraron que los cambios en VAF de *TP53* y *PIK3CA* se relacionan directamente con la respuesta tumoral. Finalmente, la presencia de mutación en *TP53* ($p < 0,001$) y los niveles altos de *PIK3CA* ($p = 0,010$) se asociaron con una menor sobrevida libre de progresión (SLP).

Dos análisis detallados de la concordancia de alteraciones genómicas en ADNct y tejido tumoral de 45 y 41 pacientes con CM evaluado con NGS describen que el tejido tumoral tiene más del doble de alteraciones que el ADNct y que los casos con altas VAF en ADNct tuvieron la mejor concordancia con el tejido. ^(5,13)

El estudio AURORA (NCT02102165) compara el perfilamiento genómico del tumor primario de mama y de la metástasis, así como en ADNct. Un reporte inicial que incluyó 99 pacientes con muestra de plasma encontró al menos una mutación en ADNct en el 60% de los casos y esta se asoció con la frecuencia de variante alélica en el tejido tumoral. Adicionalmente se identificó una alteración con blanco terapéutico de eficacia demostrada (TIER I-II) (*PIK3CA*, *ESR1*, *AKT1* y *ERB2*) en el ADNct y no en los tejidos tumorales en el 11% de los casos. ⁽¹⁸⁾

Una serie retrospectiva con un mayor número de pacientes con CM metastásico ($n = 255$) encontró ADNct en el 89% de las pacientes a través de la prueba de NGS Guardant360. Encontró alta concordancia entre la lesión tumoral y el plasma (entre el 79 y 91%). La detección de mutaciones en *ESR1* se asoció al uso previo de inhibidores de aromatasa (IA) ($p < 0,001$). La mayoría de las mutaciones en *ERBB2* fueron amplificaciones y se concentraron en el grupo de pacientes HER2 positivo; mientras que los otros tipos de mutación *ERBB2* se presentaron en el grupo Luminal HER2-. La VAF y el número de alteraciones detectadas se asociaron significativamente con el número de lugares metastásicos ($p < 0,001$). Los pacientes con tumores TNBC tuvieron las VAF más altas ($p < 0,05$). ⁽¹⁹⁾

Algunos estudios han evaluado específicamente la detección del gen *ESR1* en ADNct debido a ser un blanco terapéutico de diferentes agentes. ⁽²⁰⁾

Urso L et al. ⁽²¹⁾, evaluaron 43 tumores metastásicos RH+ HER2- en que se tomó muestras pareadas de la

lesión tumoral metastásica y del plasma (con ddPCR) al momento de la progresión. Encontraron la mutación *ESR1* en 6 de las lesiones metastásicas y en 4 de estos casos se detectó también en ADNct, adicionalmente se logró obtener la mutación en ADNct de 3 casos sin la mutación en la lesión tumoral. La concordancia entre tejido tumoral y plasma fue de 91%.

Finalmente, Gerratana L et al. ⁽²²⁾, evaluaron la asociación entre la mutación *ESR1* y otras mutaciones a través de NGS en ADNct en una serie de 703 pacientes con CM metastásico luminal. Ellos encontraron que la mutación *ESR1* 537 se asoció a SNV en vías de RE y RAF, así como con variantes en número de copias (CNV de las siglas en inglés) en la vía MYC y a metástasis óseas, mientras que mutación en *ESR1* 538 se asoció con SNV en vía del ciclo celular y metástasis hepáticas. Asimismo, mutaciones en *PIK3CA* 1047 y 542 se asociaron con metástasis óseas y con CNV en la vía de PI3K.

En nuestro país se ha realizado el análisis de ADNct a través de Droplet PCR en plasma de 183 pacientes evaluados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se detectó la presencia de mutaciones en *PIK3CA* en ADNct en 35% de los casos y esta se asoció a niveles bajos de linfocitos intratumorales, tuvo tendencia a asociarse con estadios clínicos avanzados ($p=0,090$) y con altas tasas de recurrencia ($p=0,053$) en casos no metastásicos. Se encontró también que el número de copias y la fracción alélica fue mayor en los casos con recaída. ⁽²³⁾

Adicionalmente en un subgrupo de 24 tumores TNBC se determinó en simultáneo la presencia de CTC a través del análisis de genes y se encontró que la co-presencia de ADNct (29%) y CTC+ se asoció con un peor pronóstico ⁽²⁴⁾. Estos trabajos indican la factibilidad de realizar detección de ADNct en nuestro país y la utilidad que pueden tener en el manejo de los pacientes. ⁽²³⁾

Valor pronóstico de ADNct en cáncer de mama metastásico: ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que evalúan inhibidores de ciclinas asociados con la terapia hormonal incluyeron la recolección y almacenamiento de muestras de plasma para análisis posterior de ADNct. Estos estudios coinciden en que el estudio del ADNct predice el pronóstico de las pacientes, a continuación, se describen las peculiaridades de estos. El ensayo PALOMA-3 es un ensayo clínico fase III que encontró que agregar palbociclib a fulvestrant incrementó la sobrevida libre de progresión (SLP) en CM Avanzado

Luminal HER2- pretratado con terapia anti hormonal. El estudio de ADNct mediante NGS en plasma tomado previo al inicio del tratamiento en 459 de estos pacientes encontró que una $VAF \geq 10\%$ de ADNct (38,9%) se asoció a una menor SLP en el análisis univariado ($p=0,004$) y en el multivariado ($p < 0,001$) ⁽²⁵⁾. La reducción en los niveles de *PIK3CA* analizado a través de ddPCR en ADNct en los primeros 15 días predijo una mayor SLP en los pacientes que recibieron fulvestrant y palbociclib ($p=0,001$). ⁽²⁶⁾

Pascual J et al. ⁽²⁷⁾ evaluaron ADNct en forma seriada en 201 pacientes con CM avanzado Luminal HER2- que ingresaron al ensayo PEARL, y no encontraron diferencias en SLP entre la combinación palbociclib y fulvestrant versus capecitabina. Se detectó ADNct a través de NGS en el 73% de muestras basales, y confirmó que este se asocia a una menor SLP (mediana de 7,23 meses vs. 14,75; $p < 0,01$) y global (SG) (mediana de 23,26 meses vs. no alcanzada; $p < 0,01$). La detección de la mutación *TP53* se asoció a una menor SLP. La negativización temprana de ADNct se asoció a una mayor SLP.

Arpino G et al. ⁽⁷⁾ evaluaron ADNct a través de NGS en muestras seriadas de plasma de 287 mujeres postmenopáusicas con CM avanzado Luminal HER2- incluidas en el ensayo BioltaLEE con ribociclib-letrozole como terapia inicial. Encontraron ADNct en las muestras basales en 43% y apareció recién en muestras posteriores en otros 22,7% de los pacientes. Su presencia nuevamente se asoció a una menor SLP, mientras que los casos con negativización rápida de ADNct se asociaron con mayor sobrevida.

Un análisis reciente evaluó más de 550 genes en ADNct en muestras seriadas de plasma de pacientes incluidos en los ensayos clínicos MONALEESA-2, -3 y -7 que demostraron la eficacia de agregar ribociclib al manejo hormonal en CM avanzado Luminal HER2- ($n=1674$) y detectó ADNct con $VAF \geq 1\%$ en 62% de las muestras basales, lo cual se asoció a menor SLP. Encontraron que las alteraciones basales en *ERBB2*, *FAT3*, *FRS2*, *MDM2*, *SFRP1* y *ZNF217* identificaron los casos que se benefician de ribociclib y con pobre pronóstico con el placebo. Las alteraciones en *ANO1* (14%), *CDKN2* (3%) y *RBI* (3%) se asociaron a resistencia a ribociclib. Los pacientes con alteraciones en *ESR1*, *BRCA1* y *NF1* también obtuvieron beneficio del uso de ribociclib ⁽²⁸⁾. El análisis de las muestras seriadas encontró un incremento en las alteraciones en *RBI* y *SPEN* en las muestras al momento de la progresión vs el estudio inicial en el brazo de ribociclib. Se encontró un

acumulo en alteraciones de *ESR1* (30,9% vs 8,8%), *RBI* (10% vs 1,6%), *SPEN* (8% vs 3,6%), *TPR*, *PCDH15*, y *FGFR2* en las muestras a la progresión en comparación con las basales en el brazo de ribociclib. Aunque el acumulo para *ESR1* fue mayor en el grupo placebo (32,5% vs 6,6%).⁽²⁹⁾

El estudio de ADNct a través de la prueba Guardant360 en muestras de plasma seriadas de pacientes incluidos en MONARCH-3 y NextMONARCH-1 que demostraron beneficio del uso de abemaciclib asociado o no con un IA en CM avanzado Luminal HER2-, detectan ADNct en 81% y 90% de las muestras iniciales. Los pacientes que recibieron abemaciclib desarrollaron más alteraciones en *RBI* (5-9%), *MYC* (5-9%) y *AR* (5%) a la progresión y menos mutaciones en *ESR1* que los pacientes que recibieron placebo⁽⁹⁾. En forma similar, el análisis de la información del ensayo MONARCH-2, encontró que la presencia (utilizando ddPCR) de mutaciones en *ESR1* (59,3%) y *PIK3CA* (43,8%) en plasma no alteran la sensibilidad a abemaciclib.⁽³⁰⁾

Algunas series también muestran la utilidad del monitoreo de ADNct en tumores HER2+. Guan X et al.⁽³¹⁾ describieron una serie de 105 pacientes (31 en seguimiento) con CM avanzado y encontraron que el 77% de los 57 casos HER2+ presentaron amplificación en plasma (con un umbral de $\geq 2,22$) mediante NGS. Se observó que una amplificación de alto nivel (con un umbral de ≥ 4) en el número de copias de *ERBB2* en plasma se asoció con una mayor respuesta a la terapia anti-HER2, y la persistencia de la amplificación a las 6 semanas de terapia predijo una menor SLP. De manera similar, Jacobs SA et al.⁽³²⁾, encontraron mayor supervivencia con la amplificación basal de *ERBB2* (con un umbral de $\geq 2,14$) determinada mediante el ensayo Guardant360 y una menor supervivencia con la persistencia de la amplificación de ADNct durante el tratamiento de rescate con TDM1-Neratinib en 42 pacientes con CM metastásico previamente tratados con trastuzumab y pertuzumab.

Ma CX et al.⁽³³⁾ evaluaron 16 pacientes con CM avanzado con mutaciones en *ERBB2* distintas a la amplificación (la más frecuente fue L755S) en tejido tumoral que recibieron neratinib y obtuvieron beneficio clínico en 31%. Adicionalmente, se detectó la misma mutación en el plasma de 11/14 casos a través de la prueba Guardant360 y se encontró una concordancia del 93,5% con el tejido tumoral y la reducción en la frecuencia alélica de ADNct durante el tratamiento (e incremento durante progresión).

Rol de ADNct para seleccionar el tratamiento en cáncer de mama metastásico

Ensayos clínicos más recientes incluyen ADNct para seleccionar los pacientes que ingresarán a randomización o aleatorización y así definir el beneficio de terapias en subgrupos identificados a través de ADNct.

En el estudio SOLAR-1 se encontró incremento en la SLP y de la SG al agregar alpelisib a fulvestrant en 341 pacientes con CM avanzado Luminal HER2-, que progresaron a IA y tenían mutaciones en *PIK3CA* detectadas en el tumor primario. El beneficio en la SLP se mantuvo en los pacientes con presencia de la mutación en ADNct evaluado por NGS, así como en los que se logró encontrar la mutación por ddPCR (n=88 de 168) (HR= 0,44). El beneficio también se encontró en la SG en aquellos pacientes con presencia de ADNct (HR= 0,72)⁽³⁴⁾. Esto llevó a que la FDA aprobara la prueba FoundationOne Liquid CDx en octubre de 2020 para identificar pacientes con CM HR positivo y HER2 negativo que presentan mutaciones en *PIK3CA*⁽³⁵⁾.

Un análisis similar se realizó en el ensayo BYLieve que evaluó la combinación de alpelisib con fulvestrant (Cohorte A) o IA (Cohorte B) en pacientes con CM avanzado Luminal HER2- y mutación para *PIK3CA* que había recibido inhibidores CDK4/6 con el agente hormonal contrario. Se corroboró las mutaciones en *PIK3CA* en todas las muestras de plasma (ADNct), mientras que la mutación *ESR1* se detectó en el 26% de las muestras. La mutación *ESR1* se asoció a una menor SLP en la cohorte B (que utilizó IA) mas no en la cohorte A⁽³⁶⁾. Encuentran también una relación entre baja VAF de ADNct y sobrevida.⁽³⁷⁾

El ensayo de fase 3 INAVO120 demostró que la adición de inavolisib (un inhibidor selectivo de la isoforma alfa de la subunidad p110) a palbociclib y fulvestrant en CM luminal avanzado con mutación en *PIK3CA*, que progresó tras IA, mejora la supervivencia libre de progresión (PFS) (15 meses vs 7,3 meses, $p < 0,001$) y la tasa de respuesta objetiva (58,4% vs 25%). La mayoría de las determinaciones de mutación en *PIK3CA* se realizaron en ADNct⁽³⁸⁾, lo que llevó a que la FDA aprobara FoundationOne Liquid CDx en octubre de 2024 para identificar pacientes con CM HR positivo y HER2 negativo con mutaciones en *PIK3CA*.⁽³⁹⁾

Recientemente, el ensayo de fase 3 CAPItello-291 demostró que la adición de capivasertib (un inhibidor pan-AKT) a fulvestrant mejora la SLP en CM

avanzado HR+ HER2- con alteraciones en la vía AKT (*PIK3CA*, *AKT1* o *PTEN*) que progresaron tras tratamiento con IA con o sin inhibidores de ciclinas. Aunque el ensayo evaluó el estado de la vía en muestras de tejido utilizando FoundationOne CDx, una presentación de póster en la Reunión Anual de ASCO 2024 describió que el estado de la vía AKT evaluado con FoundationOneLiquidCDx basado en sangre mostró una alta concordancia en casos con una fracción tumoral de ADNct $\geq 1\%$.⁽⁴⁰⁾

La utilidad de fulvestrant en tumores luminales con mutación de *ESR1* en ADNct ha sido evaluado en muestras de plasma de pacientes ingresados a los ensayos clínicos fase III EFECT y SoFEA. Se incluyeron pacientes con CM metastásico RH+ que han progresado a IA no esteroideos y fueron randomizadas a fulvestrant 250 mg versus exemestane. Encuentran mutación de *ESR1* a través de ddPCR en 30% y en este grupo la SLP fue superior para fulvestrant que para exemestane (3,9 versus 2,4 meses, $p=0,01$) sin diferencia en el grupo sin mutaciones ($p=0,69$).⁽⁴¹⁾

Recientemente, el ensayo PADA-1 ($n=1017$) fue diseñado para evaluar si la detección de mutación en *ESR1* en ADNct puede seleccionar pacientes con CM Luminal HER2- que reciben IA asociado con palbociclib se beneficien de cambiar a fulvestrant. Las pacientes con la mutación en el ADNct sin evidencia de metástasis en las imágenes fueron randomizadas a continuar con el IA o cambiar a fulvestrant siempre asociado con palbociclib VO hasta la progresión por imágenes. Se encontró que la mediana de SLP incrementó de 5,7 a 11,9 meses al cambiar a fulvestrant ($p=0,004$)⁽⁴²⁾. La detección de mutación en *ESR1* se realizó con ddPCR y la tipificación se realizó con NGS. Se incluyeron 172 pacientes que desarrollaron aparición de *ESR1* sin progresión por imágenes. El tipo de mutación más frecuente en *ESR1* fue Y537S ($n=36$, 37,9%). Luego del cambio a fulvestrant se encontró un incremento en la tasa de negativización de *ESR1* a los 2 meses (70,9% vs 32,8%, $p<0,001$), en la duración del periodo que se mantiene con la negativización ($p<0,001$) y la duración de la SLP al cambio a fulvestrant comparado con el grupo que se mantuvo en IA ($p<0,001$).⁽⁴³⁾

En el ensayo clínico plasmaMATCH se evaluaron mutaciones en ADNct con blancos terapéuticos y se clasificó en 4 cohortes a 1034 pacientes avanzados luego de progresión al menos a una línea previa: Cohorte A (mutaciones en *ESR1* asignados a tratamiento con fulvestrant), B (mutaciones en *ERBB2* asignados a

neratinib +/- fulvestrant), C (mutaciones en *AKT1* en RH positivo, asignados a capivasertib + fulvestrant) y D (mutaciones en *AKT1* o en *PTEN* en RH negativo). El análisis de ADNct mostró que la metodología ddPCR detectó de 93 a 98% de las mutaciones encontradas por secuenciamiento en biopsias tumorales. Las cohortes B y C obtuvieron tasas de respuesta de 22- 25%, mientras que la cohorte A obtuvo respuestas de 8%⁽⁴⁴⁾. Un análisis extenso de las muestras de plasma de la cohorte A ha sido recientemente publicado y demuestran que mutaciones específicas como F404 en *ESR1* en ADNct generan resistencia a fulvestrant y son blanco terapéutico en el desarrollo de nuevas drogas.⁽⁴⁵⁾

Finalmente, Bardia A et al.⁽⁴⁶⁾ presentaron en el congreso anual de San Antonio 2023 los resultados del estudio EMERALD ($n=478$) que encuentra una mayor SLP con el uso de elacestrant vs terapia endocrina estándar en pacientes que han progresado a terapia endocrina e inhibidores de ciclina previos en la población total y en el subgrupo con mutaciones en *ESR1* en plasma a través de la prueba Guardant360 donde obtuvo un mejor Hazard ratio⁽⁴⁶⁾. Por lo tanto, la FDA aprobó en enero de 2023 la prueba de biopsia líquida Guardant360® CDx para la detección de mutaciones *ESR1* en pacientes con CM avanzado ER+ HER2-.⁽⁴⁷⁾

Evaluación de ADNct en cáncer de mama no-metastásico

La cirugía de resección cura más de la mitad de los pacientes con enfermedad localizada y se administra terapia sistémica complementaria en los casos con presencia de factores clínicos, patológicos y moleculares de alto riesgo. Uno de los factores asociados con la recurrencia es la ausencia de respuesta patológica completa (RCp) luego de la quimioterapia neoadyuvante (NAC de las siglas en inglés). Sin embargo, no tenemos medios actuales eficaces para identificar qué pacientes tienen enfermedad micrometastásica no detectable con estudios de imágenes que eventualmente desarrollaran recurrencia de la enfermedad. Diferentes series describen el rol de la detección de ADNct como predictor de recurrencia en pacientes operados de inicio o en aquellos que no obtienen RCp luego de NAC.

García-Murillas I et al.⁽¹⁰⁾ evaluaron una cohorte prospectiva de 144 pacientes con CM temprano que previamente recibieron NAC o adyuvante. Se secuenció las muestras tumorales, se seleccionó algunas mutaciones y se realizó estudio de ddPCR en muestras

de plasma en el momento del diagnóstico, luego de la cirugía y durante el seguimiento (cada 3 meses en el primer año y cada 6 meses luego). Los tumores TNBC seguidos de los que tenían HER2+ tenían los niveles basales más altos de ADNct. La presencia de ADNct en la muestra basal se asoció a tamaño tumoral mayor y alto grado histológico, así como mayor tasa de recurrencia. Encontraron que la detección de ADNct durante el seguimiento predice la detección de recurrencia clínica ($p < 0,001$) con una mediana de 10,7 meses de anticipación a la lesión clínica.

Coombes RC et al. ⁽⁴⁸⁾ evaluaron el ADNct mediante el ensayo Signatera™ en 49 pacientes con CM temprano que se sometieron a cirugía y tratamiento adyuvante. El ADNct se evaluó cada 6 meses durante 4 años y fue positivo en 16 de los 18 pacientes que recayeron, pero en ninguno de los casos sin recaída (tiempo medio desde el ADNct positivo hasta la detección de la recurrencia por imágenes: 8,9 meses).

De manera similar, la serie recientemente publicada EBLIS ⁽⁴⁹⁾ evalúa el ADNct seriado (Signatera™) en 156 pacientes con CM que se sometieron a cirugía y quimioterapia adyuvante. El ADNct positivo se asoció con una menor supervivencia libre de recaída (SLR) y una menor SG ($p < 0,0001$). Todos los casos con recaída ($n=7$) (pero ninguno de los 16 sin recaída) de TNBC tuvieron un resultado positivo de ADNct. En el grupo Luminal, cuatro casos con recaída no presentaron ADNct positivo y 5 casos sin recaída ($n=122$) tuvieron al menos un resultado positivo de ADNct.

Loi S et al. ⁽⁵⁰⁾ presentaron el análisis de ADNct (Signatera™) en 910 casos de CM temprano que participaron en el ensayo monarchE. El ensayo monarchE demostró que la adición de 2 años de abemaciclib adyuvante en pacientes con CM luminal de alto riesgo resecado conduce a un aumento en la supervivencia libre de enfermedad invasiva. El ADNct se analizó periódicamente durante 24 meses, se detectó en 152 casos (17%), y estos presentaron tasas más altas de eventos invasivos en comparación con los casos ADNct negativos (87% frente a 15%). Los casos que lograron negativización del ADNct durante el seguimiento tuvieron una supervivencia libre de enfermedad invasiva más baja en comparación con aquellos que permanecieron positivos (42% frente a 100%).

Riva F et al. ⁽¹¹⁾, realizaron un análisis por secuenciación en 38 tumores TNBC localmente avanzado que recibieron NAC con antraciclinas y

taxanos y evaluaron mutaciones en *TP53* en ADNct a través de ddPCR en muestras pre-NAC, durante NAC y luego de cirugía. Detectaron ADNct en 75% en las muestras preNAC y la caída lenta en los niveles de ADNct durante la NAC se asoció a una menor SLR.

Chen YH et al. ⁽⁵¹⁾ secuenciaron 33 tumores de pacientes con CM TNBC que recibió NAC y no obtuvo RCp. Se detectó ADNct en 4 pacientes y todos ellos desarrollaron recurrencias, sin embargo, 9 pacientes adicionales desarrollaron recurrencia sin haberse detectado ADNct. Los pacientes con presencia de ADNct tuvieron una menor SLR ($p < 0,0001$).

Zhou Q et al. ⁽⁵²⁾ secuenciaron muestras tumorales y de plasma de 145 pacientes con CM RH+/HER2- y TNBC temprano ingresadas al ensayo clínico ABCSG34 que recibieron NAC con antraciclinas y taxanos vs IA. Se detectó ADNct en 43,4% en las muestras antes del inicio de la neoadyuvancia y en 23,8% de las muestras de plasma al culminar ésta. La presencia y niveles altos basales de ADNct se asoció con estadios clínicos mayores de T y N, con niveles altos de linfocitos infiltrantes tumorales y con alto ki67, así como con una tendencia a altos scores en la prueba EndoPredict. De 31 pacientes con presencia de ADNct a la mitad de la NAC, el 97% no tenían respuesta patológica (Residual Cancer Burden (RCB) II o III). Ninguno de los pacientes con RCp y solo 6,7% de aquellos con RCB I tuvieron presencia de ADNct a la mitad de la NAC.

Rothe F et al. ⁽⁵³⁾ evaluaron la presencia de ADNct en 455 pacientes con CM HER2+ localmente avanzados que recibieron neoadyuvancia con trastuzumab-lapatinib en el ensayo clínico NeoALTTO. Evaluaron mutaciones en *PIK3CA* y *TP53* en el tumor basal y en muestras consecutivas de plasma. La presencia de ADNct fue detectada en 41%, 20%, and 5% de los casos antes del inicio, durante y al término de NAC. La presencia de ADNct antes del inicio de NAC se asoció a mayor edad, RH-negativo y menores tasas de RCp ($p=0,0089$).

Finalmente, diferentes ensayos clínicos que evalúan terapias dirigidas en escenario neoadyuvante han incorporado la toma de muestras de plasma para evaluar el valor pronóstico de ADNct en enfermedad temprana.

Magbanua MJM et al. ⁽⁵⁴⁾ aislaron ADNct del plasma (antes, durante y después de la NAC) en los pacientes con CM temprano HER2- de alto riesgo tratados en el ensayo neoadyuvante I-SPY 2 TRIAL con NAC

(paclitaxel semanal en la mayoría de casos) sólo o combinado con el agente de investigación. Realizaron una publicación inicial con 84 pacientes en el que el agente que se adiciona fue un inhibidor de AKT (MK-2206) y recientemente un análisis de 283 pacientes incluidos en la cohorte de expansión del ensayo en que se agregó distintos agentes a los taxanos base. En la cohorte de expansión se encontró ADNct a través de la prueba Signatera™ en 69% de las muestras iniciales en RH+ y en 91% de los 137 casos TNBC ingresados. La presencia de ADNct se asoció a factores de agresividad como mayor tamaño tumoral, compromiso ganglionar, alto grado y altos scores en la prueba MammaPrint (en el grupo RH+). La tasa de detección disminuyó progresivamente durante la NAC y predijo RCp en el grupo TNBC. La casi totalidad de los casos que alcanzaron RCp tuvieron ausencia de ADNct después de NAC. Para los pacientes que no alcanzaron RCp, la presencia de ADNct se asoció con recurrencia y su ausencia se asoció a un excelente pronóstico.

Radovich M et al. ⁽⁵⁵⁾ evaluaron 196 pacientes incluidas en el ensayo fase-2 BRE12-158 que evaluó el uso de terapia blanco versus terapia de elección en pacientes con TNBC con enfermedad residual luego de NAC. La presencia de ADNct se detectó con la prueba FoundationOne®Liquid y se asoció a una menor SLR a distancia (32,5 meses vs no alcanzado, $p=0,006$). Adicionalmente evaluaron CTC en las muestras de plasma y encontraron que los pacientes que tuvieron ambas características tuvieron una menor mediana de SLR a distancia que los que eran ADNct negativo y CTC negativo (32,5 meses vs no alcanzada; $p=0,009$). Esta misma asociación se encontró para SLR ($p=0,04$) y sobrevida global ($p=0,007$).

Turner NC et al. ⁽⁵⁶⁾ incluyeron 161 pacientes con TNBC EC II-III que recibieron quimioterapia adyuvante o NAC y no alcanzaron RCp en el ensayo c-TRAK TN. Una cohorte de las pacientes recibió pembrolizumab adyuvante. Se realizó secuenciamiento en el tumor y se seleccionó uno o dos genes para realizar el estudio seriado de ADNct a través de ddPCR cada 3 meses durante al menos 12 meses. Se detectó ADNct en 44 casos (27%). Ninguno de los pacientes con presencia de ADNct que recibieron pembrolizumab obtuvieron desaparición de ADNct. Los pacientes con presencia de ADNct tuvieron una alta probabilidad de desarrollar metástasis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El ADNct representa una fracción del ADNcl y su análisis permite conocer características de las células

malignas. Su análisis se puede realizar a través de NGS o técnicas de PCR. Los genes más frecuentemente mutados en el ADNct son *TP53*, *PIK3CA*, amplificación de *ERBB2* (más frecuente en HER2 enriquecido) y *ESR1* (más frecuente en pacientes tratados con IA). Diferentes estudios describen una alta correlación entre la presencia de mutaciones en ADNct y biopsias de lesiones tumorales. Sin embargo, la presencia de mutaciones en ADNct y no en la biopsia tumoral representaría la presencia de subclonas con mutaciones específicas en alguna de las lesiones metastásicas diferentes a la de la biopsia. ^(14,17)

Los diferentes ensayos clínicos que lograron demostrar beneficio de agregar inhibidores de ciclinas a hormonoterapia describen que los niveles bajos de ADNct previos al inicio de la terapia y su reducción o desaparición en el plasma se asociaron con una mayor SLP. La aparición de algunas mutaciones en ADNct como *RBI* a la progresión a inhibidores de ciclinas identifican mecanismos de resistencia. La asociación fue similar al utilizar terapia blanco antiHER2 en pacientes con mutación en la vía molecular. ^(26,27,30)

Ensayos clínicos recientes encuentran que la presencia de mutación en *PIK3CA* o *ESR1* en ADNct permite identificar pacientes que se benefician del uso de terapia blanco, y logran obtener la aprobación del uso de alpelisib ^(37,57), inavolasib ⁽³⁸⁾ y elacestrant por la agencia FDA solo en los que se demuestre la mutación en el ADNct ^(46,58,59). Sin embargo, el beneficio asociado con la detección de la mutación requiere ser analizado en el escenario de clonas y subclonas, y la presencia en plasma de al menos dos tipos de mutaciones distintas en *PIK3CA* podría seleccionar pacientes con el mayor beneficio a terapia dirigida contra este gen. ⁽⁶⁰⁾

El estudio de ADNct en CM temprano permite también identificar aquellos casos que responderán más a NAC y aquellos con menor riesgo de recurrencia. Sin embargo, sus niveles de precisión no son exactos y aun casos en que se detecta su presencia no desarrollan metástasis. La mejora en técnicas moleculares para su detección y caracterización permitirán mejorar su sensibilidad y especificidad. ^(10,52)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch RD, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res.* 2001;61(4):1659–65.

2. Lo YMD, Chiu RWK. Genomic analysis of fetal nucleic acids in maternal blood. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012; 13:285–306. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163806
3. Mouliere F, Robert B, Arnau Peyrotte E, Del Rio M, Ychou M, Molina F, et al. High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA. *PloS One.* 2011;6(9):e23418. doi: 10.1371/journal.pone.0023418
4. Liang DH, Ensor JE, Liu Z bin, Patel A, Patel TA, Chang JC, et al. Cell-free DNA as a molecular tool for monitoring disease progression and response to therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 155:139–49. doi: 10.1007/s10549-015-3635-5
5. Xu B, Shan G, Wu Q, Li W, Wang H, Li H, et al. Concordance of genomic alterations between circulating tumor DNA and matched tumor tissue in Chinese patients with breast cancer. *J Oncol.* 2020 Aug 27; 2020:4259293. doi: 10.1155/2020/4259293
6. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2008;14(9):985–90. doi: 10.1038/nm.1789.
7. Arpino G, Bianchini G, Malorni L, Caputo R, Zambelli A, Puglisi F, et al. 199P Correlation of circulating tumor DNA (ctDNA) or thymidine kinase activity (TKa) dynamic patterns with tumor response in patients (pts) with hormone receptor (HR)+ human epidermal growth factor 2 (HER2)-advanced breast cancer (ABC) on ribociclib (RIB)+ letrozole (LET) in BioItaLEE trial. *ESMO Open.* 2023;8(1): 101388. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101388
8. Andre F, Solovieff N, Su F, Bardia A, Neven P, Yap YS, et al. Abstract P5-02-14: Identification of mechanisms of acquired resistance to ribociclib plus endocrine therapy using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2,-3, and-7 trials. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P5-02.
9. Goetz MP, Hamilton EP, Campone M, Hurvitz SA, Cortes J, Johnston S, et al. Landscape of baseline and acquired genomic alterations in circulating tumor DNA with abemaciclib alone or with endocrine therapy in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;OF1–12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3573.
10. Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, Beaney M, Tovey H, Cutts RJ, et al. Assessment of molecular relapse detection in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1473–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6325.
11. Riva F, Bidard FC, Houy A, Saliou A, Madic J, Rampanou A, et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem.* 2017;63(3):691–9. doi: 10.1373/clinchem.2016.262337.
12. Dressman D, Yan H, Traverso G, Kinzler KW, Vogelstein B. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(15):8817–22. doi: 10.1073/pnas.1133470100.
13. Chae YK, Davis AA, Jain S, Santa-Maria C, Flaum L, Beaubier N, et al. Concordance of genomic alterations by next-generation sequencing in tumor tissue versus circulating tumor DNA in breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(7):1412–20. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0061.
14. Payet-Meza E, Peerez-Mejia P, Poquioma-Rojas E, Díaz Nava E, Rojas Vilca J. Registro de cáncer de lima metropolitana. incidencia y mortalidad 2013–2015 [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; [citado 6 de julio 2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/REGISTRO-DE-CANCER-DE-LIMA-METROPOLITANA-2013-2015.pdf>
15. Woodhouse R, Li M, Hughes J, Delfosse D, Skoletsky J, Ma P, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PloS One.* 2020;15(9):e0237802. doi: 10.1371/journal.pone.0237802.
16. Abbasi HQ, Maryyum A, Khan AM, Shahnoor S, Oduoye MO, Wechuli PN. Advancing precision oncology in breast cancer: the FDA approval of elacestrant and Guardant360 CDx: a correspondence. *Int J Surg.* 2023;109(7):2157–8. doi: 10.1097/JS9.0000000000000334
17. Janni W, Friedl T, Rack B, Fasching PA, Hartkopf A, Tesch H, et al. Abstract PS06-06: Analysis of ctDNA for the detection of minimal residual disease (MRD) using a tissue-free, multiomic assay in patients with early-stage breast cancer. *Cancer Res.* 2024;84(9_Supplement):PS06-06.
18. Aftimos P, Oliveira M, Irrthum A, Fumagalli D, Sotiriou C, Gal-Yam EN, et al. Genomic and Transcriptomic Analyses of Breast Cancer Primaries and Matched Metastases in AURORA,

- the Breast International Group (BIG) Molecular Screening Initiative. *Cancer Discov.* 2021 Nov 1;11(11):2796–811. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1647.
19. Davis AA, Jacob S, Gerratana L, Shah AN, Wehbe F, Katam N, et al. Landscape of circulating tumour DNA in metastatic breast cancer. *EBioMedicine.* 2020;58: 102914. doi: 10.1016/j.ebiom.2020..
 20. Li X, Lu J, Zhang L, Luo Y, Zhao Z, Li M. Clinical implications of monitoring ESR1 mutations by circulating tumor DNA in estrogen receptor positive metastatic breast cancer: a pilot study. *Transl Oncol.* 2020;13(2):321–8. doi: 10.1016/j.tranon.2019.11.007.
 21. Urso L, Vernaci G, Carlet J, Lo Mele M, Fassan M, Zulato E, et al. ESR1 gene mutation in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients: concordance between tumor tissue and circulating tumor DNA analysis. *Front Oncol.* 2021;11:625636. doi: 10.3389/fonc.2021.625636.
 22. Gerratana L, Davis AA, Velimirovic M, Clifton K, Hensing WL, Shah AN, et al. Interplay between ESR1/PIK3CA codon variants, oncogenic pathway alterations and clinical phenotype in patients with metastatic breast cancer (MBC): comprehensive circulating tumor DNA (ctDNA) analysis. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):112. doi: 10.3389/fonc.2021.625636.
 23. Castaneda CA, Castillo M, Bernabe LA, Suarez N, Romero A, Sanchez J, et al. Association between PIK3CA Mutations in Blood and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Peruvian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022;23(10):3331-3337. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3331
 24. Gomez HL, Castaneda CA, Castillo M, Reuben J, Gao H, Suarez N, et al. Concurrent Detection of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Triple-negative Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Care.* 2021;6(4):373–7. doi: 10.31557/apjcc.2021.6.4.373-377
 25. O’Leary B, Cutts RJ, Huang X, Hrebien S, Liu Y, André F, et al. Circulating tumor DNA markers for early progression on fulvestrant with or without palbociclib in ER+ advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(3):309–17. doi: 10.1093/jnci/djaa087.
 26. O’Leary B, Hrebien S, Morden JP, Beaney M, Fribbens C, Huang X, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nat Commun.* 2018; 9(1):896. doi: 10.1038/s41467-018-03215-x.
 27. Pascual J, Gil-Gil M, Proszek P, Zielinski C, Reay A, Ruiz-Borrego M, et al. Baseline mutations and ctDNA dynamics as prognostic and predictive factors in ER-positive/HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(20):4166-4177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0956.
 28. André F, Su F, Solovieff N, Hortobagyi G, Chia S, Neven P, et al. Pooled ctDNA analysis of MONALEESA phase III advanced breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2023;34(11):1003–14. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.011.
 29. André F, Solovieff N, Su F, Bardia A, Neven P, Yap Y, et al. Acquired gene alterations in patients treated with ribociclib plus endocrine therapy or endocrine therapy alone using baseline and end-of-treatment circulating tumor DNA samples in the MONALEESA-2, -3, and-7 trials. *Ann Oncol.* 2025 Jan;36(1):54-64. doi: 10.1016/j.annonc.2024.09.010. Epub 2024 Sep 21.
 30. Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Llombart-Cussac A, et al. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in circulating tumor DNA: analysis from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. *Clin Cancer Res.* 2022;28(8):1500–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3276.
 31. Guan X, Liu B, Niu Y, Dong X, Zhu X, Li C, et al. Longitudinal HER2 amplification tracked in circulating tumor DNA for therapeutic effect monitoring and prognostic evaluation in patients with breast cancer. *The Breast.* 2020;49:261–6. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.010.
 32. Jacob S, Davis AA, Gerratana L, Velimirovic M, Shah AN, Wehbe F, et al. The use of serial circulating tumor DNA to detect resistance alterations in progressive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(5):1361–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1566.
 33. Ma CX, Bose R, Gao F, Freedman RA, Telli ML, Kimmick G, et al. Neratinib efficacy and circulating tumor DNA detection of HER2 mutations in HER2 nonamplified metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(19):5687–95.
 34. André F, Ciruelos E, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer I, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–17.

35. FDA Approves New FoundationOne®Liquid CDx Companion Diagnostic Indications for Three Targeted Therapies That Treat Advanced Ovarian, Breast and Non-Small Cell Lung Cancer | Foundation Medicine [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/fda-approves-new-foundationone%C2%AEliquid-cdx-companion-diagnostic-indications-for-three-targeted-therapies-that-treat-advanced-ovarian%2C-breast-and-non-small-cell-lung-cancer>
36. Juric D, Turner N, Loi S, Andre F, Chia SK, Jhaveri K, et al. Abstract P4-09-12: Baseline and End-of-Treatment Biomarkers in Patients With PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From BYLieve Study Cohorts A and B. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P4-09.
37. Jacobson A. Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole Demonstrates Sustained Benefits Across Subgroups of Patients with PIK3CA-Mutated HR+/HER2-Advanced Breast Cancer. *The Oncologist.* 2022;27(Supplement_1):S13-4.
38. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1584-96.
39. LabPulse.com [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 27]. FDA approves Genentech's breast cancer therapy, Foundation Medicine's CDx. Available from: <https://www.labpulse.com/business-insights/policy-and-regulation/regulatory-approval/article/15705831/fda-approves-genentechs-breast-cancer-therapy-foundation-medicines-cdx>
40. Vasan N, Chaki M, Benrashid M, Puri S, Sivakumar S, Sokol E. Concordance between tissue (tumor DNA) and liquid (ctDNA) biopsy next-generation sequencing (NGS) data in detection of PIK3CA, AKT1, and PTEN alterations in breast cancer: A retrospective analysis. 2024;
41. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 mutations and overall survival on fulvestrant versus exemestane in advanced hormone receptor-positive breast cancer: a combined analysis of the phase III SoFEA and efect trials. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5172-7.
42. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1367-77.
43. Cabel L, Delaloue S, Hardy-Bessard AC, Andre F, Bachelot T, Bieche I, et al. Dynamics and type of ESR1 mutations under aromatase inhibitor or fulvestrant combined with palbociclib after randomization in the PADA-1 trial. 2023;
44. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1296-308.
45. Kingston B, Pearson A, Herrera-Abreu MT, Sim LX, Cutts RJ, Shah H, et al. ESR1 F404 Mutations and Acquired Resistance to Fulvestrant in ESR1-Mutant Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2024;14(2):274-89.
46. Bardia A, Bidard FC, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Abstract GS3-01: GS3-01 EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2-metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):GS3-01.
47. FDA Approves Blood Tests That Can Help Guide Cancer Treatment - NCI [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/fda-guardant-360-foundation-one-cancer-liquid-biopsy>
48. Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. Personalized detection of circulating tumor DNA antedates breast cancer metastatic recurrence. *Clin Cancer Res.* 2019;25(14):4255-63.
49. Shaw JA, Page K, Wren E, De Bruin EC, Kalashnikova E, Hastings R, et al. Serial postoperative circulating tumor dna assessment has strong prognostic value during long-term follow-up in patients with breast cancer. *JCO Precis Oncol.* 2024;8:e2300456.
50. Loi S, Johnston SR, Arteaga CL, Graff SL, Chandarlapaty S, Goetz MP, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). 2024;

51. Zhou Q, Gampenrieder SP, Frantal S, Rinnerthaler G, Singer CF, Egle D, et al. Persistence of ctDNA in patients with breast cancer during neoadjuvant treatment is a significant predictor of poor tumor response. *Clin Cancer Res.* 2022;28(4):697–707.
52. Chen YH, Hancock BA, Solzak JP, Brinza D, Scafe C, Miller KD, et al. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3(1):24.
53. Rothé F, Silva MJ, Venet D, Campbell C, Bradburry I, Rouas G, et al. Circulating tumor DNA in HER2-amplified breast cancer: a translational research substudy of the NeoALTTO phase III trial. *Clin Cancer Res.* 2019;25(12):3581–8.
54. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, Hirst GL, Yau C, Wolf DM, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol.* 2021;32(2):229–39.
55. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preplanned secondary analysis of the BRE12-158 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1410–5.
56. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2023;34(2):200–11.
57. Research C for DE and. FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. FDA [Internet]. 2019 Dec 20 [cited 2024 Feb 26]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer>
58. Hoy SM. Elacestrant: First Approval. *Drugs.* 2023;83(6):555–61.
59. Guardant Health. Guardant Health receives FDA approval for Guardant360 CDx as companion diagnostic for Menarini Group's ORSERDU for treatment of patients with ESR1 mutations in ER+, HER2- advanced or metastatic breast cancer [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2023/Guardant-Health-receives-FDA-approval-for-Guardant360-CDx-as-companion-diagnostic-for-Menarini-Groups-ORSERDU-for-treatment-of-patients-with-ESR1-mutations-in-ER-HER2--advanced-or-metastatic-breast-cancer/default.aspx>
60. Hutchinson KE, Chen JW, Savage HM, Stout TJ, Schimmoller F, Cortés J, et al. Multiple PIK3CA mutation clonality correlates with outcomes in taselisib+ fulvestrant-treated ER+/HER2-, PIK3CA-mutated breast cancers. *Genome Med.* 2023;15(1):28.

Gran Ronda de Medicina interna y especialidades del Hospital Nacional Cayetano Heredia / Grand Rounds of Internal Medicine and Specialties at the Hospital Nacional Cayetano Heredia

Editor de sección: Sergio Vásquez Kunze

Caso clínico 1-2025: Varón de 40 años con Fiebre y úlceras íleo-colónicas

Clinical Case 1-2025: A 35-Year-Old Man with Fever and Ileocolonic Ulcers

Sergio Vásquez^{1,a;2} , Leslie Soto^{1,a;2} , Giancarlo Sante^{1,a;2} , Roberto Zenteno^{1,b;2} 

¹ Servicio de Medicina Interna. Dpto. de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico asistente

^b Médico Residente de 3er año

Citar como:

Vásquez S, Soto L, Sante G, Zenteno R. Caso clínico 1-2025: Varón de 40 años con Fiebre y úlceras íleo-colónicas. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 71-79. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.6364

Aceptado: 17/03/2025

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Correspondencia:

Sergio Vásquez
sergio.vasquez@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores
© Revista Médica Herediana

Roberto Zenteno Zeballos (Residente de 3er año de Medicina Interna):

Varón de 40 años natural y procedente de Lima con un tiempo de enfermedad de un mes, caracterizado por dolor abdominal tipo cólico, intensidad 6/10, en región de mesogastrio, asociado a estreñimiento y deposiciones con rasgos sanguinolentos, además hiporexia. Refirió pérdida de peso de 6 kg en las dos semanas antes del ingreso. Una semana antes de la admisión presentó fiebre cuantificada en 40°C. Al persistir las molestias acudió a un centro médico donde le prescriben acetaminofén, refiriendo mejoría parcial de los síntomas.

Por persistencia de la fiebre y las demás molestias acudió a nuestro hospital donde fue admitido.

Funciones biológicas: Hiporexia, sed aumentada, hipersomnias, pérdida de 6 kg en 15 días, sudoración aumentada, la orina sin particularidades; deposiciones disminuidas en frecuencia refiriendo haber realizado últimas deposiciones con rasgos sanguinolentos. En el estado de ánimo había tristeza.

Antecedentes: Negaba enfermedades previas, hospitalizaciones y cirugías. Refirió consumo de sustancias ilícitas (cocaína) y alcohol semanalmente desde los 18 años. Estaba casado y tenía una hija, concomitantemente era sexualmente activo con otras mujeres y también manifestó haber tenido relaciones sexuales con hombre

sin protección. Negaba alergias a medicamentos y no consumía fármacos. No usaba métodos anticonceptivos. Se desempeñaba como chofer de taxi. No manifestó viajes en el último año. Sus antecedentes familiares no fueron relevantes. La revisión anamnésica de sistemas y aparatos no fue relevante.

El examen físico mostró una temperatura oral de 37,5°C, PA: 114/60 mm Hg, FC: 69 lpm, FR: 20 rpm, peso: 93 kg, talla: 174 cm, IMC: 30.7. Estaba despierto y orientado en las tres esferas. La piel era normal, no había edema ni adenopatías. El examen de cabeza y cuello, cardiovascular y tórax eran normales. El abdomen era blando, no doloroso al momento de la evaluación. El examen neurológico mostraba escala de Glasgow 15, pupilas isocóricas y foto reactivas, pares craneales conservados, fuerza muscular y sensibilidad conservada. Los reflejos osteotendinosos estaban conservados.

Los análisis de laboratorio (tabla 1) mostraron hemoglobina 13,9 g/dl, leucocitos 7 800 /mm³ con un recuento diferencial normal, plaquetas 296 000 / mm³;

glucosa, creatinina, electrolitos, calcio y ácido úrico séricos fueron normales. El perfil de coagulación y el perfil hepático no mostraron anomalías. La proteína C reactiva cualitativa fue negativa y deshidrogenasa láctica negativos. La VSG inicial resultó en 32 mm/h y ferritina 1 294 ng/ml (VN 30-400), ELISA para VIH, HTLV1, HBsAg y hepatitis C negativos; aglutinaciones en placa los antígenos O y H para salmonella, en tubo para Brucella y Rosa De Bengala fueron negativos; VDRL/RPR negativo; anticuerpos contra rubeola cualitativo IgM no reactivo, IgG reactivo; cuantitativo IgM 0,186 (no reactivo <0,800), IgG 31,1 U/ml (no reactivo <10). Se realizaron dos exámenes de BAAR en esputo que resultaron negativos. La prueba de tuberculina (PPD) fue 13mm. Se tomaron muestras para hemocultivos cuyos resultados se mencionan más adelante. La radiografía de tórax mostró una lesión con tractos fibrosos en base del hemitórax izquierdo (figura 1). La tomografía (TEM) de tórax de alta resolución con contraste mostró signos de panalización pulmonar en pulmón izquierdo de aspecto secular. La TEM abdominal y pélvica mostró hígado de tamaño incrementado con un lóbulo hepático derecho de 16 cm.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio en sangre.

	Día de hospitalización						
	Ingreso	2	3	5	12	15	19
Hemoglobina (gr/dl)	13,9	9,5	12,9	12,7	12,8	12,3	12,9
Leucocitos x 10 ³ /μl	7,8	6,2		9,6	5,6	6,2	7,4
Plaquetas x 10 ³ /μl	296	205		381	528	562	504
Glucosa (mg/dl)		80					
Urea (mg/dl)	22						
Creatinina (mg/dl)	0,73						
Sodio (mEq/l)	132						
Potasio (mEq/l)	4,11						
Cloro (mEq/l)	95						
Deshidrogenasa Láctica (U/l)		244					
Calcio Iónico (mmol/l)		0,99					
Magnesio (mg/dl)		1,3					
Bilirubina Total (mg/dl)		0,2					
Bilirubina Directa (mg/dl)		0,1					
Bilirubina Indirecta (mg/dl)		0,1					
VSG (mm/h)				32	51	74	27
Factor Reumatoideo (UI/l)		NEG					

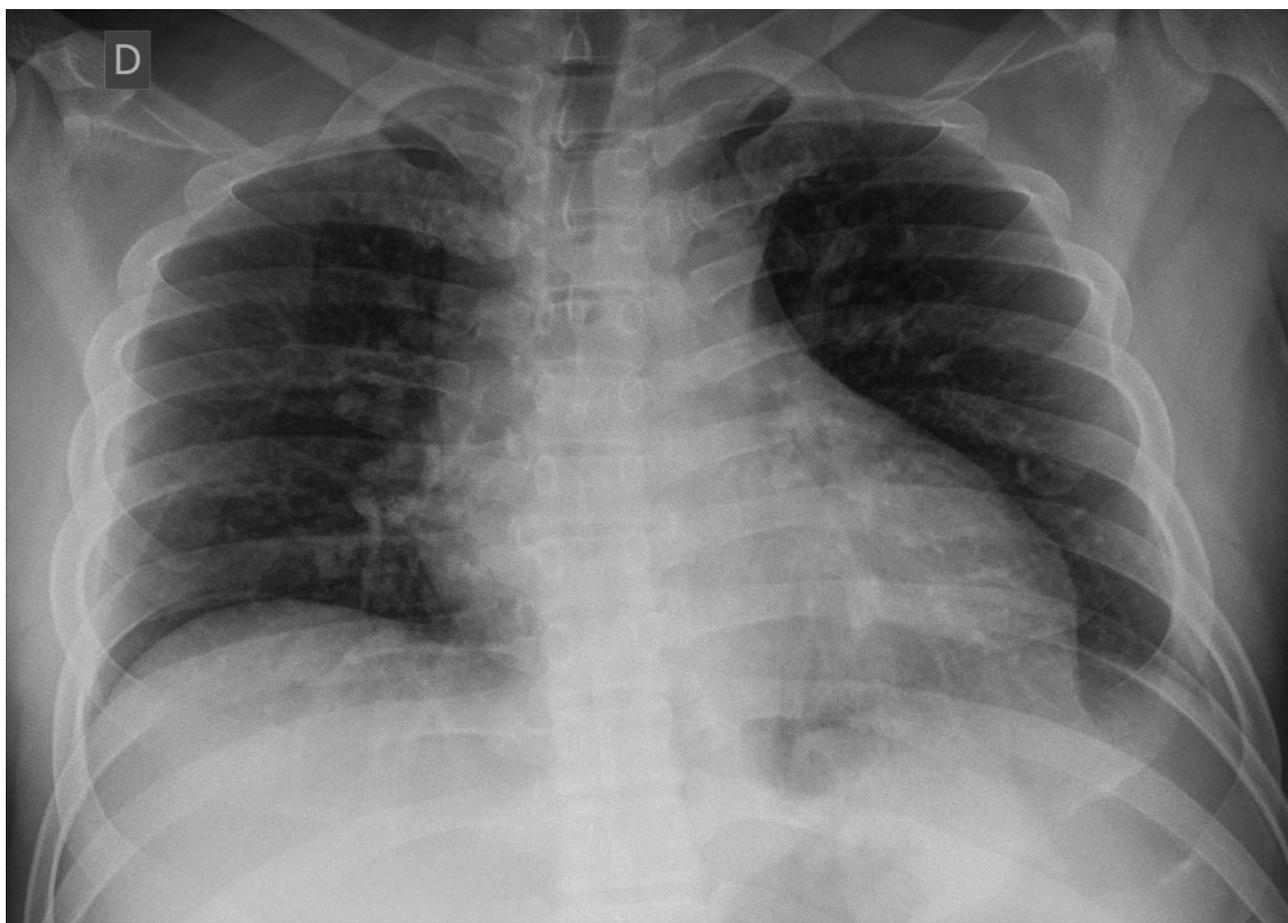


Figura 1. Radiografía de tórax: Escasos tractos fibrosos en base del pulmón izquierdo.

Al ingreso recibió medicación sintomática y antipirética y al segundo día de hospitalización presentó cuatro episodios de hematoquecia, Se realizó endoscopia digestiva baja que reveló la presencia de úlceras en íleon distal y tres úlceras circunferenciales de 9 mm x 7 mm a 10 cm del margen anal con bordes ligeramente elevados y base eritematosa con escasa fibrina. En colon ascendente proximal tres úlceras de 5-7 mm x 6 mm con borde eritematoso elevado, regulares y base con fibrina laxa. La válvula ileocecal, ciego y orificio apendicular sin alteraciones Se tomaron biopsias de úlceras de íleon y colon ascendente.

Al 8vo día de hospitalización por persistencia de fiebre diaria de 40°C, PPD positivo y lesiones en colon e íleon distal fue ingresado al programa de tuberculosis con esquema I. (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Se le realizó fibrobroncoscopia encontrando en bronquio izquierdo una mucosa eritematosa con escasa secreción mucoide sin lesiones endobronquiales. Se realizó un lavado bronquioloalveolar (LBA) para muestras

microbiológicas. Se recibió resultados de una prueba diagnóstica.

DISCUSIÓN

Sergio Vásquez Kunze (Medicina Interna):

El paciente es un varón de mediana edad con una enfermedad subaguda cuyos síntomas cardinales son dolor abdominal, fiebre, hemorragia digestiva baja y pérdida de peso. La fiebre comenzó una semana antes de la admisión y se mantuvo durante ésta. Resalta en sus antecedentes el consumo de sustancias ilícitas y alcohol, además factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual (ETS). Es importante seleccionar los síntomas, signos o problemas cardinales más importantes o específicos que permitan un diagnóstico diferencial amplio, sistemático y sólido para un plan de trabajo y diagnóstico eficiente. En orden de importancia las manifestaciones cardinales a discutir son la fiebre, que era alta y al momento de esta discusión ya duraba 2 semanas, y la hemorragia digestiva baja (HDB) resultante de

úlceras ileocolónicas en la evaluación endoscópica. Si se aplica la unidad clínica en el método diagnóstico estas dos manifestaciones podrían pertenecer a la misma etiología, aunque podrían ser manifestaciones de dos condiciones diferentes pero relacionadas en este paciente más alejadamente. Los demás síntomas, signos y hallazgos laboratoriales de mayor relevancia se discutirán en el contexto del diagnóstico diferencial de estos dos problemas principales.

Síndrome febril prolongado

Por la duración de la fiebre en este paciente aun no puede ser definida como fiebre de origen oscuro (FUO), la cual requiere una duración de tres semanas⁽¹⁾, además habría que evaluar si el plan de trabajo hecho hasta ese momento era el razonable. Sin embargo, es una fiebre persistente en la cual se debe discutir su diagnóstico diferencial que puede ser similar a la clasificación etiológica del abordaje de FUO.

Infecciones

Virales: Las infecciones por virus de Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV) son causas frecuentes de fiebre, aunque suelen presentarse con mayor frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes. Típicamente, estas infecciones pueden manifestarse con faringitis, adenopatías generalizadas (predominantemente cervicales) y hepatoesplenomegalia. En el hemograma, es común encontrar linfocitosis con linfocitos atípicos de características reactivas. El diagnóstico puede confirmarse mediante serología, incluyendo la prueba de Paul-Bunnell (monotest) o la detección de anticuerpos IgM e IgG específicos para EBV. En casos de sospecha clínica elevada, se pueden solicitar pruebas más específicas como PCR en sangre para EBV o CMV⁽¹⁾. En este paciente, la ausencia de adenopatías relevantes, un hemograma sin características sugestivas y serologías negativas hacen que estas etiologías sean menos probables. En cuanto a la afectación intestinal, las úlceras colónicas pueden presentarse en la colitis por CMV, pero típicamente ocurren en pacientes inmunosuprimidos (p. ej., trasplantados, con VIH avanzado o en tratamiento inmunosupresor), lo cual no se ha documentado en este caso.

Infecciones bacterianas ocultas: La endocarditis infecciosa (EI), bacteriemias, abscesos intrabdominales e infecciones urinarias complicadas pueden no ser sospechadas inicialmente llevando a un retraso diagnóstico. La EI subaguda presenta fiebre como síntoma cardinal y puede tener otros síntomas inespecíficos como son las artralgias, mialgias, fatiga

y pérdida de peso (2). El soplo cardiaco por lo general está presente, pero puede ser omitido en el examen físico sin las maniobras adecuadas o al inicio de la enfermedad (3). Hay signos físicos muy sugerentes como nódulos de Osler o manchas de Janeway pero su sensibilidad es limitada. Los hemocultivos y la ecocardiografía por lo general son diagnósticas. Este paciente tiene una presentación inespecífica y no se reportó soplo cardiaco, además la HDB es muy inusual en una EI por lo cual su probabilidad es baja, debiéndose complementar con hemocultivos seriados y una ecocardiografía para descartarla. Los abscesos intrabdominales secundarios a patologías locales como diverticulitis, apendicitis, patología biliar o perforaciones de estómago o intestino principalmente son posibles en este paciente ya que tuvo el dolor abdominal como síntoma cardinal y pueden no tener la manifestación inicial típica del órgano involucrado (4). Estos infrecuentemente causan HDB. El diagnóstico una vez sospechado se hace con una imagen, típicamente una TEM. Este paciente tenía una TEM abdominal sin abscesos. Las infecciones urinarias complicadas pueden ser el 10 a 15% de causas de FOD, en estos casos suelen tener una presentación atípica sin signos urinarios bajos y puede deberse a obstrucciones con abscesos renales o perinéfricos (5). No se asocian a HDB. Este paciente tiene urocultivos e imágenes negativos. Las bacteriemias pueden ser secundarias, es decir con un foco identificable o primarias sin un foco claro. Su presentación puede ser muy inespecífica. Ambas necesitan hemocultivos e identificación del foco generalmente con imágenes (6). Es una opción que no se puede descartar hasta verificar varios hemocultivos en este paciente.

Tuberculosis (TBC): Es una posibilidad importante en este paciente. Tiene una prevalencia elevada en nuestro medio y su afección multisistémica puede ser un reto diagnóstico por lo inespecífico de su presentación. Es una causa frecuente de FOD en países de bajos recursos. Si bien este paciente no tiene síntomas respiratorios, tiene imágenes de tórax que no son normales, pero no características de TBC. Es importante discutir acerca de TBC intestinal por la presentación clínica del paciente. Ésta se caracteriza por dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, diarrea o menos frecuentemente estreñimiento, masa palpable, obstrucción intestinal y ascitis⁽⁷⁾. La HDB como hematoquecia o rectorragia no es característica, pero puede presentarse entre el 5 a 15% de los casos⁽⁸⁾. La afección predominante suele ser en el íleon terminal y el colon ascendente, es característico una

válvula ileocecal patulosa y se caracteriza por úlceras transversales con bordes elevados⁽⁹⁾. La biopsia puede mostrar granulomas caseificantes con BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes). La sensibilidad diagnóstica de las biopsias es variable y puede ser limitada debido a la baja carga bacilar, profundidad de los granulomas y limitaciones de los métodos (tinción de Ziehl-Neelsen, cultivos o PCR para *Mycobacterium tuberculosis*)⁽¹⁰⁾. El diagnóstico diferencial es típicamente con enfermedad de Crohn. Esta presenta comúnmente diarrea y las úlceras son longitudinales y profundas tipo empedrado con granulomas no caseificantes. Puede presentar fiebre, aunque no es muy alta si no tiene complicaciones⁽¹¹⁾. Dado las dificultades diagnósticas si la presentación clínica, la epidemiología, los hallazgos endoscópicos y de las biopsias sugieren TBC en ausencia de otro diagnóstico, y deterioro de la condición clínica del paciente muchas veces es razonable iniciar una terapia empírica⁽¹²⁾. Este paciente presentaba dolor abdominal, fiebre, baja de peso, imágenes de pulmón anormales pero inespecíficas, un PPD positivo y las úlceras circunferenciales en íleon y colon descritas en la colonoscopia. Se tendría que revisar las biopsias y evaluar los hallazgos característicos de TBC. De ser inespecíficos o negativos y en ausencia de otro diagnóstico con persistencia de los síntomas puede ser razonable la terapia empírica dado el contexto clínico-epidemiológico.

Hongos: La infección por hongos de forma diseminada puede comprometer intestinos y ocasionar fiebre con hemorragia digestiva baja y úlceras colónicas. Debe sospecharse en pacientes con fiebre prolongada, pérdida de peso, síntomas gastrointestinales inespecíficos y compromiso multiorgánico⁽¹³⁾. El compromiso más frecuente es el reticuloendotelial (hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos), pulmones y gastrointestinal. En nuestro medio es importante considerar histoplasmosis diseminada. Sin embargo, en general se debe proceder de una zona endémica, ser un adulto mayor o tener una inmunosupresión característicamente. En nuestro paciente no es una sospecha alta pues es un paciente que vive en la ciudad, no viene de una zona epidemiológica o efectuados viajes a éstas y no tiene una inmunosupresión conocida. El diagnóstico requiere biopsia con tinciones especiales, antígeno urinario y PCR.⁽¹⁴⁾

Fiebre Malta: La fase aguda (<8 semanas) suele manifestarse con fiebre ondulante y síntomas inespecíficos. Se caracteriza por fiebre ondulante, sudoración, fatiga, artralgias, mialgias, lumbalgia, pérdida de peso, síntomas digestivos

y hepatoesplenomegalia⁽¹⁵⁾. El antecedente epidemiológico de consumo de productos lácteos no pasteurizados es importante. La hemorragia digestiva baja no es característica (<5%) y se ha reportado asociada a plaquetopenia⁽¹⁶⁾. Las aglutinaciones estándar y Rosa de Bengala son altamente sensibles para esta fase. La ausencia del antecedente epidemiológico, la HDB y las aglutinaciones negativas hacen improbable esta enfermedad en el paciente.

Fiebre tifoidea: Fiebre tifoidea es una importante probabilidad diagnóstica en este paciente. Es una infección sistémica causada por *Salmonella entérica* serotipo *Typhi* (y menos frecuentemente *Paratyphi A*, B y C) Se adquiere por ingestión de agua o alimentos contaminados y afecta principalmente a países en desarrollo con deficiencias sanitarias como el Perú⁽¹⁷⁾. Su cuadro clínico es progresivo y su diagnóstico requiere pruebas microbiológicas. La fiebre tifoidea tiene un curso bifásico con síntomas inespecíficos iniciales y una progresión a manifestaciones más graves si no se trata. Su síntoma cardinal es la fiebre. Su historia natural consiste en: la primera semana aparece fiebre vespertina, malestar general, cefalea frontal intensa, bradicardia relativa (signo de Faget, que también se puede ver en la fiebre amarilla, fiebre Malta), dolor abdominal leve, estreñimiento o diarrea ocasional. En la segunda semana la fiebre continua (39-40°C), hay un estado tóxico (estado tifoso), hepatoesplenomegalia, manchas rosadas (roséola tífica) en el abdomen (30%), alteraciones digestivas predominantemente estreñimiento en adultos. La 3era semana es la fase de las complicaciones graves: perforación intestinal (íleon terminal), hemorragia digestiva y encefalopatía tifoidea. La cuarta semana (resolución o estado crónico) en casos no tratados la fiebre disminuye lentamente, pero 10% de los pacientes se convierten en portadores crónicos (excreción biliar de *Salmonella*)⁽¹⁸⁾. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivos que suelen ser positivos la primera semana, pero su sensibilidad (40 a 80%) puede disminuir con el uso de antibióticos previamente, el coprocultivo tiene una sensibilidad del 30-50% y es más útil en fases tardías o en portadores crónicos. El mielocultivo tiene una sensibilidad del 80 al 95% y es el gold standard en casos difíciles (incluyendo uso previo de antibióticos) cuando las otras pruebas resultaron negativas por tener la médula ósea mayor carga bacteriana que en sangre⁽¹⁹⁾. Las pruebas serológicas como las aglutinaciones de Widal son de poca utilidad por sus falsos positivos en zonas endémicas y falsos negativos al inicio de la infección.⁽²⁰⁾

En este paciente al tener fiebre prolongada, bradicardia relativa (un aumento de 1°C correspondería un aumento de 10 lpm normalmente, para una temperatura de 37,5° la temperatura debería estar más de 80 lpm, y el paciente tiene 69 lpm), dolor abdominal, estreñimiento y una HDB con úlceras en el íleon y colón en la 2da a 3era semana de enfermedad debe sospecharse fiebre tifoidea, asegurarse la toma de hemocultivos y se debe considerar el inicio de antibióticos empíricos para *Salmonella typhi* mientras se esperan resultados de hemocultivos. De ser negativos los hemocultivos un mielocultivo estaría fuertemente indicado.

Enfermedades no infecciosas

Enfermedad de Crohn: su característica cardinal es la diarrea crónica, no presente en este paciente, la fiebre es menos frecuente. La HDB es menos frecuente también. Las úlceras colónicas e ileales son longitudinales tipo empedrado diferentes a las descritas en este paciente ⁽²¹⁾. Su probabilidad es más alejada que las causas infecciosas en este paciente.

Neoplasias (linfoma): El linfoma gastrointestinal primario o secundario puede manifestarse como úlceras en el íleon y colon, también se presentan fiebre, pérdida de peso y dolor abdominal. Su diagnóstico depende de los hallazgos histopatológicos ⁽²²⁾. Por la duración subaguda de la enfermedad y ausencia de adenopatías no es una de las primeras posibilidades en este paciente.

EVOLUCIÓN

Se recibieron resultados de los hemocultivos tomados al inicio de la admisión con crecimiento de *Citrobacter Freundii* y dos resultados de hemocultivos tomados 7 días después de la admisión por la fiebre persistente con resultado positivo para *Salmonella typhi* (tabla 2).

Se recibieron también los resultados de las biopsias de úlcera de íleon y colón, describiendo signos de ulceración e inflamación aguda y crónica moderada, no se observaron granulomas ni microorganismos, coloración PAS y BAAR negativas. No se realizaron cultivos de estas muestras.

Los resultados microbiológicos del LBA fueron negativos para BAAR.

Tabla 3. Resultados de hemocultivos y susceptibilidad antibiótica.

	Día 2	Día 6
Coloración Gram	Bacilos Gram (-)	Bacilos Gram (-)
Aislamiento	Citrobacter Freundii	Salmonella Typhi
Antibiótico		
Ampicilina	R	S
Amoxicilina /Ac. Clavulánico	R	S
Piperacilina / Tazobactam		S
Cefuroxima	R	R
Ceftazidima	R	R
Ceftriaxona	R	R
Cefepime	S	S
Meropenem	S	S
Imipenem	S	S
Ertapenem		S
Aztreonam	S	S
Gentamicina	S	R
Amikacina	S	R
Sulfametoxazol / trimetoprim	S	S
Fosfomicina	S	I
Levofloxacino	S	I
Ciprofloxacino		I

S: sensible; I: intermedio; R: resistente

Sergio Vásquez Kunze:

Los resultados de los hemocultivos son diagnósticos de fiebre tifoidea. La presentación clínica y complicación digestiva también. La bacteriemia por *Citrobacter freundii* es una infección oportunista asociada principalmente a infecciones nosocomiales e inmunosupresión. El paciente no tiene factores de riesgo para esta. No está asociada a complicaciones de la fiebre tifoidea. En este contexto y con un solo frasco positivo puede tratarse de un contaminante.

Leslie Soto Arquíñigo (Infectología):

En el Perú, la fiebre tifoidea es endémica, y su origen se relaciona con deficiencias en el saneamiento

ambiental. El aislamiento de *S. typhi* en hemocultivo es el método gold standard en la infección por fiebre tifoidea, aunque su sensibilidad es baja, mientras que el mielocultivo es más sensible, pero es difícil de obtener, invasivo y poco práctico para el uso rutinario. ⁽²³⁾

Los signos y síntomas de presentación de la fiebre tifoidea son comunes a otras enfermedades febriles (como la malaria, el dengue u otras fiebres arbovirales) por lo que diferenciarla de otras enfermedades febriles en áreas endémicas es un desafío diagnóstico ⁽²⁴⁾. Es importante conocer de dónde procede el paciente, hábitos alimentarios y relaciones sexuales, ya que actualmente es parte de las ETS. Todas estas formas implican transmisión fecal-oral.

Los estudios de vigilancia a gran escala realizados en Asia y África indican que solo entre 1 y 4% tienen fiebre tifoidea confirmada por cultivo ⁽²⁵⁾, lo que sugiere que a menudo puede haber un sobretratamiento sustancial con antibióticos innecesarios al igual que en nuestro país con la errónea interpretación de las aglutinaciones, esta actitud ha conllevado a una resistencia progresiva de *S. typhi* en algunas latitudes del planeta.

La resistencia a múltiples fármacos (MDR) se utiliza históricamente para describir la resistencia combinada a los antibióticos de primera línea cloranfenicol, cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) y ampicilina. ⁽²⁶⁾

Actualmente, la *S. typhi* multirresistente se considera endémica en muchos países en desarrollo, especialmente en áreas del sur y sudeste de Asia ⁽²⁶⁾, mediada por la diseminación del linaje específico H58 en países asiáticos y africanos como Pakistán e Irak, por lo que las guías de tratamiento recomiendan antibióticos específicos para viajeros de estas zonas ⁽²⁷⁾. Al igual que con la incidencia de la enfermedad, los patrones de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos varían geográficamente. Se encuentran altas incidencias de *S. typhi* multirresistente en áreas con una alta incidencia de fiebre tifoidea, en particular en niños menores de 15 años. ⁽²⁷⁾

En respuesta al desarrollo y propagación de *S. typhi* multirresistente, el uso de fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, fleroxacino y pefloxacino) se volvió ampliamente aceptado como una alternativa para tratar la fiebre tifoidea ⁽²⁶⁾. Sin embargo, pronto aparecieron informes de una menor susceptibilidad a las fluoroquinolonas tanto en áreas endémicas como en viajeros que regresaban de dichas áreas ⁽²⁶⁾. En áreas con

una alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas y multirresistentes, se tiende a utilizar azitromicina (un antimicrobiano azálico) y cefalosporinas de espectro extendido (p. ej. ceftriaxona) para el tratamiento. ⁽²⁶⁾

Los datos recopilados en los Estados Unidos a partir del Sistema Nacional de Vigilancia de la Fiebre Tifoidea y Paratifoidea y el Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia a los Antibióticos, revelaron que la resistencia a los antimicrobianos era común. Entre los aislamientos de *S. Typhi*, 314 (29%) eran susceptibles a todos los agentes antimicrobianos clínicamente relevantes, 750 (69%) eran resistentes al ácido nalidíxico o tenían una sensibilidad reducida a la ciprofloxacina, 127 (12%) eran resistentes a múltiples fármacos y 108 (10%) eran resistentes al ácido nalidíxico o tenían una sensibilidad reducida a la ciprofloxacina y eran resistentes a múltiples fármacos ⁽²⁷⁾. Los aislamientos resistentes al ácido nalidíxico (una quinolona sintética que es un marcador de sensibilidad reducida o resistencia a las fluoroquinolonas) se originaron principalmente en el sur de Asia, mientras que los casos de resistencia múltiple se originaron en el sur de Asia y África. ⁽²⁷⁾

Este paciente ha recibido meropenem, indicado para perforación intestinal, aneurisma micótico, choque, o infección severa. Al no tener *S. typhi* MDR, según el antibiograma, y teniendo una sensibilidad en el hemocultivo intermedia a quinolonas, una terapia con cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) sería efectiva para continuar con la terapia de este paciente en forma ambulatoria, ya que también trata eficazmente el subclado FQ-R resistente y ubicuo de la fiebre entérica H58. ⁽²⁸⁾

Recordemos que existen dos vacunas contra la fiebre tifoidea ampliamente disponibles: Vivotif®, una cápsula con cubierta entérica de la vacuna viva atenuada Ty21a, y TYPHIM Vi®, una formulación líquida de la vacuna de polisacárido Vi no conjugado (ViPS) ⁽²⁷⁾, que se ofrecen a viajeros a zonas endémicas de esta enfermedad.

Giancarlo Sante Farfán (Medicina Interna):

La fiebre tifoidea se transmite principalmente a través del consumo de agua y alimentos contaminados con *Salmonella typhi*. Los grupos poblacionales sin acceso a agua potable y saneamiento adecuado tienen un mayor riesgo de contraerla ⁽²⁹⁾. La tasa de letalidad varía entre 1% y 4% en pacientes que reciben tratamiento adecuado, pero puede aumentar a 10%-20% en casos no tratados. ⁽³⁰⁾

Datos nacionales de la década de 1940 muestran que la fiebre tifoidea se encontraba entre las seis principales causas de enfermedades infectocontagiosas en el país. En 1980, una epidemia en Lima alcanzó una incidencia de 200 casos por cada 100 000 habitantes, lo que llevó a que la enfermedad fuera considerada hiperendémica en el Perú antes de la década de 1990⁽³¹⁾. Sin embargo, con la implementación de medidas de control del cólera en los años 90, se observó una marcada disminución de casos.⁽³²⁾

Actualmente, la fiebre tifoidea sigue siendo endémica en el Perú. En 2022, se reportaron 1793 casos, lo que representó un aumento del 47,6% en comparación con 2021. En 2023, se notificaron 1 477 casos, con variaciones en la incidencia según la región y las condiciones socioeconómicas⁽³³⁾. A pesar de la reducción de casos respecto a décadas anteriores, la fiebre tifoidea sigue presente de manera constante en la población peruana.⁽³¹⁾

Las estrategias de prevención han sido claves para reducir la carga de la enfermedad. Entre ellas, destacan el lavado de manos antes de manipular y consumir alimentos, el consumo de agua hervida o tratada, evitar la compra de alimentos en establecimientos con deficientes condiciones sanitarias y garantizar la correcta cocción de los alimentos⁽³⁴⁾. Además, la vacunación en grupos de riesgo y la detección temprana de casos son medidas complementarias para el control de la enfermedad.

EVOLUCIÓN FINAL

Se inició meropenem IV por 10 días, cediendo la temperatura al quinto día y no volviendo a presentar hematoquecia. Fue dado de alta asintomático con cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim) 160/800mg cada 12h por 7 días con buena evolución.

DIAGNÓSTICO FINAL

Fiebre Tifoidea

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician*. 2014; 90(2):91-6.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4):633-8. doi: 10.1086/313753.
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016; 387(10021):882-93. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
- West AB; NDSG. The pathology of diverticulitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Nov-Dec; 42(10):1137-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181862a9f.
- Dembry LM, Andriole VT. Renal and perirenal abscesses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep; 11(3):663-80. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70379-2.
- Souli M, Ruffin F, Choi SH et al. Changing Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a 21-Year, Prospective, Longitudinal Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13; 69(11):1868-1877. doi: 10.1093/cid/ciz112.
- Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004 Oct; 120(4):305-15.
- Tandon RK, Sarin SK, Bose SL, Berry M, Tandon BN. A clinico-radiological reappraisal of intestinal tuberculosis--changing profile? *Gastroenterol Jpn*. 1986 Feb; 21(1):17-22. doi: 10.1007/BF02775935.
- Alvares JF, Devarbhavi H, Makhija P, Rao S, Kottoor R. Clinical, colonoscopic, and histological profile of colonic tuberculosis in a tertiary hospital. *Endoscopy*. 2005 Apr; 37(4):351-6. doi: 10.1055/s-2005-861116.
- Lu S, Fu J, Guo Y, Huang J. Clinical diagnosis and endoscopic analysis of 10 cases of intestinal tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 10; 99(28):e21175. doi: 10.1097/MD.00000000000021175.
- Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(4):418-32. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.418.
- Ismail Y, Muhamad A. Protean manifestations of gastrointestinal tuberculosis. *Med J Malaysia*. 2003 Aug; 58(3):345-9.
- Kauffman CA. Endemic mycoses: blastomycosis, histoplasmosis, and sporotrichosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep; 20(3):645-62, vii. doi: 10.1016/j.idc.2006.07.002.
- Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep; 53(5):448-54. doi: 10.1093/cid/cir435.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005; 352(22):2325-36. doi: 10.1056/NEJMra050570.
- Baldane S, Sivgin S, Alkan TS et al. An atypical presentation of brucellosis in a patient with isolated thrombocytopenia complicated with upper gastrointestinal tract bleeding. *Case Rep Med*. 2012 Oct 18; 473784. doi: 10.1155/2012/473784.
- Buckle GC, Walker CL, Black RE. Typhoid fever

- and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010. *J Glob Health*. 2012 Jun;2(1):010401. doi: 10.7189/jogh.02.010401
18. Stuart BM, Pullen RL. Typhoid; clinical analysis of 360 cases. *Arch Intern Med (Chic)*. 1946 Dec; 78(6):629-61.
 19. Gilman RH, Terminel M, Levine MM et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet*. 1975 May 31; 1(7918):1211-3. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92194-7.
 20. Shukla S, Patel B, Chitnis DS. 100 years of Widal test & its reappraisal in an endemic area. *Indian J Med Res*. 1997 Feb; 105:53-7.
 21. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr; 113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27. Epub 2018 Mar 27. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul; 113(7):1101. doi: 10.1038/s41395-018-0120-x.
 22. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer*. 1978 Aug; 42(2):693-707.
 23. Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5: Cd008892. doi: 10.1002/14651858.CD008892.pub2
 24. Ismail A. New advances in the diagnosis of typhoid and detection of typhoid carriers. *Malays J Med Sci* 2000; 7(2):3-8.
 25. Andrews JR, Baker S, Marks F, Alsan M, Garrett D, Gellin BG, et al. Typhoid conjugate vaccines: a new tool in the fight against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(1):e26-30. doi: 10.1016/s1473-3099(18) 30350-5.
 26. Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28(4):901-37. <https://doi.org/10.1128/cmr.00002-15>.
 27. Masuet-Aumatell C, Atouguia J. Typhoid fever infection - Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Mar-Apr; 40:101946. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101946.
 28. Karki M, Pandit S, Baker S, et al. BMJ Case Rep: Cotrimoxazole treats fluoroquinolone-resistant *Salmonella typhi* H58 infection. *BMJ Case Rep*. 2016 Oct 26;2016:bcr2016217223. doi:10.1136/bcr-2016- 217223
 29. Organización Mundial de la Salud. Fiebre tifoidea [Internet]. Ginebra: OMS; 30 de marzo de 2023 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>.
 30. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: *Salmonella* entérica serovar Typhi haplotipo H58. 10 de octubre de 2018, Washington, D.C. OPS/OMS. 2018.
 31. Begué R, Cabada M. Perú. En: CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/itineraries/peru>
 32. Herrán L, Flores A, De Benedetti ME, de los Ríos R, Gotuzzo E. Reaparición de formas graves de Tifoidea: a propósito de un caso de sangrado masivo gastrointestinal. *Rev gastroenterol Perú*. 2007 Ene; 27(1):72-78. doi: 10.47892/rgp.2007.271.543
 33. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud del Perú. Boletín Epidemiológico 2023 - Semana 32 [Internet]. Lima: MINSA; 2023 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202332_02_092233.pdf
 34. Dirección Regional de Salud Piura. Toma las medidas necesarias en la manipulación y preparación de alimentos para prevenir la fiebre tifoidea y salmonelosis [Internet]. Piura: Gobierno del Perú; 2025 [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/regionpiura-diresa/noticias/1105122-toma-las-medidas-necesarias-en-la-manipulacion-y-preparacion-de-alimentos-para-prevenir-la-fiebre-tifoidea-y-salmonelosis>

Uso de tecnología asistida en dermatología: Consideraciones importantes

Use of assisted technology in dermatology: Points to keep in mind

Juan Santiago Serna-Trejos^{1,a} , Lina Marcela Ledesma-Ruiz^{2,b} ,
Junior Rene Madroño-Lenis^{3,b} , Luisa María Mera-Banguero^{3,b} 

¹ Universidad ICESI, Cali, Colombia.

² Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

³ Universidad Libre, Cali, Colombia.

^a Médico Residente de Medicina Interna, Magister en Epidemiología, Doctorando en Salud Pública.

^b Médico

El desarrollo de la medicina traslacional ha impulsado nuevas alternativas terapéuticas en diversas áreas de la salud, incluyendo dermatología. Los avances en “targets” farmacológicos para numerosas afecciones cutáneas obligan a los dermatólogos a mantenerse actualizados con los conocimientos más recientes. Para facilitar este proceso, existen herramientas tecnológicas diseñadas para hacer más accesible y eficiente la actualización en el manejo de las condiciones dermatológicas.⁽¹⁾

El modelo de machine learning, apoyado por inteligencia artificial, optimiza el manejo de grandes volúmenes de datos mediante redes neuronales convolucionales (CNN del inglés convolutional neural network), que aprenden por retroalimentación (figura 1). Las CNN se aplican ampliamente en reconocimiento de patrones, clasificación y análisis de imágenes, procesamiento de lenguaje, entre otros.⁽²⁾

Numerosos estudios de machine learning en dermatología se han centrado en la clasificación de las lesiones cutáneas. En el caso de melanoma, una de las neoplasias cutáneas más prevalentes, la detección en EE. UU. es baja (16% en hombres y 13% en mujeres). En respuesta, la CNN “Google Inception V3” fue implementada para detectar melanoma, según un estudio de Esteva A.⁽²⁾ en 2017. Esta CNN, entrenada con 1,2 millones de objetos y luego con 129 450 imágenes clínicas y dermatoscópicas, mostró resultados prometedores, con una precisión del 72,1%, comparable a la de dermatólogos, que lograron aproximadamente 65%. Otro estudio realizado por Brinker et al.⁽³⁾, mostró mediante el uso de una CNN llamada ResNet50, la cual fue previamente entrenada con 4 204 imágenes de melanoma y nevos comprobadas por biopsia. En este estudio los autores solicitaron a 144 dermatólogos (52 dermatólogos con experiencia probada y 92 dermatólogos con menos experiencia) la evaluación de 804 imágenes dermatoscópicas comprobadas por biopsia para melanoma versus nevos. Los resultados fueron contundentes al mostrar que la CNN capacitada logró una mayor sensibilidad (82,3 frente a 67,2%) y especificidad (77,9 frente a 62,2%) que los dermatólogos con alta experiencia y aquellos que no tenían una vasta experiencia.

Citar como:

Serna-Trejos JS, Ledesma-Ruiz LM, Madroño-Lenis JR, Mera-Banguero LM. Uso de tecnología asistida en dermatología. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 80-81. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5731

Recibido: 20/08/2024

Aceptado: 05/12/2024

Declaración de conflictos de interés:

Los autores no declaran conflictos de interés

Correspondencia:

Juan Santiago Serna - Trejos
Correo electrónico:
juansantiagosernatrejos@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

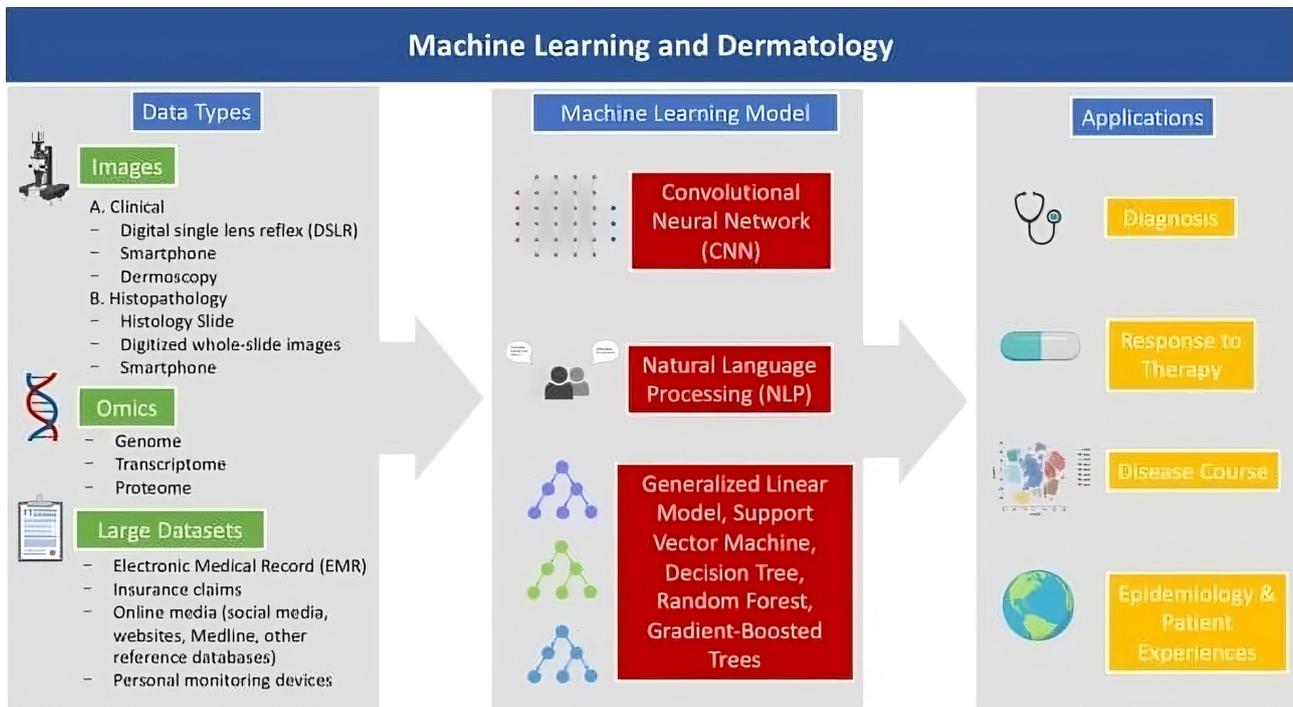


Figura 1. Modelo de aprendizaje en machine learning en dermatología. Tomado de: Chan S, Reddy V, Myers B, et al. ⁽⁶⁾

A pesar de los avances, el uso de CNN en dermatología presenta limitaciones. Un estudio de Zhao et al. ⁽⁴⁾, mostró que una CNN para identificar psoriasis alcanzó un AUC de 0,981 y superó a 25 dermatólogos chinos. Sin embargo, la herramienta se limitó a clasificar psoriasis en grandes áreas de piel expuesta, debido a la baja calidad y falta de imágenes de psoriasis en el cuero cabelludo y las uñas. Esto resalta la necesidad de un modelo con mayor exposición y entrenamiento en estas condiciones.

El uso de aplicaciones móviles ha puesto en curso múltiples algoritmos de aprendizaje automático, por su gran portabilidad y conveniencia de uso. por Rat et al. ⁽⁵⁾, mostraron que para la detección temprana del melanoma, el uso de estas aplicaciones pueden alcanzar valores estadísticos relacionados a sensibilidad, la cual que puede oscilar entre el 7 y el 87%, también demostró que existe una falta general de evidencia sobre la seguridad del uso de estas aplicaciones automatizadas para teléfonos inteligentes.

La tecnología asistida en dermatología, como el machine learning, mejora la precisión diagnóstica y acceso al cuidado especializado, optimizando la detección temprana de enfermedades graves y la eficiencia clínica. Invertir en investigación es clave para maximizar sus beneficios y reducir diagnósticos tardíos, especialmente en áreas con recursos limitados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baxi V, Edwards R, Montalto M, Saha S. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. *Mod Pathol.* 2022;35(1):23–32. doi: 10.1038/s41379-021-00919-2
2. Esteva A. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;2(7639):115–8. doi: 10.1038/nature21056
3. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Klode J, Hauschild A, Berking C, et al. Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. *Eur J Cancer.* 2019;113:47–54. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.001
4. Zhao S, Xie B, Li Y, Zhao X, Kuang Y, Su J, et al. Smart identification of psoriasis by images using convolutional neural networks: a case study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):518–24. doi:10.1111/jdv.15965
5. Rat C, Hild S, Sérandour JR, Gaultier A, Quereux G, Dreno B, et al. Use of smartphones for early detection of melanoma: Systematic review. *J Med Internet Res.* 2018;20(4):7–8. doi: 10.2196/jmir.9392
6. Chan S, Reddy V, Myers B, Thibodeaux Q, Brownstone N, Liao W. Machine Learning in Dermatology: Current Applications, Opportunities, and Limitations. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(3):365–86. doi: 10.1007/s13555-020-00372-0

Necesidades de aprendizaje de habilidades en ultrasonografía en pregrado de medicina

Learning needs for ultrasound skills in undergraduate medicine

Otto Barnaby Guillén-López^{1,a; 2,b} 

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

^a Profesor asociado

^b Médico especialista en Medicina Interna;

Editor:

Citar como:

Guillén-López OB. Necesidades de aprendizaje de habilidades en ultrasonografía. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 82-84.
DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5799

Recibido: 17/09/2024

Aceptado: 25/11/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El estudio fue financiado por el autor. Declara no tener conflicto de interés de algún tipo en la investigación realizada.

Correspondencia:

Otto Barnaby Guillén-López
Dirección: Avenida Antonio Miroquesada 572 - Departamento - 1802 - Magdalena del Mar, Lima-Perú
Correo electrónico: otto.guillen.l@upch.pe
Teléfono. +51-997851413



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© El autor

© Revista Médica Herediana

La ultrasonografía (US) en el punto de atención (POCUS, por las siglas de “Point of care ultrasonography”) es la realización de estudios de ecografía por un médico al pie de la cama del paciente para tomar decisiones de diagnóstico, de manejo o guiar procedimientos invasivos, y se usa en la educación médica desde hace más de 10 años en distintos países. ⁽¹⁾

En Perú, la POCUS no forma parte explícita de los planes de carrera en el currículo de medicina ⁽²⁻⁵⁾; sin embargo, algunos beneficios de incluirla son promover el enlace de varios y diferentes estilos de aprendizaje, aplicar los conocimientos adquiridos en la teoría con la anatomía y la imagenología, y favorecer los deseos de los estudiantes por desarrollar habilidades de evaluación al lado de la cama del paciente. ⁽⁶⁾

En el 2018, se preguntó a estudiantes del quinto año de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Lima, Perú, sobre las razones por las que consideraban que debían aprender a realizar US antes de finalizar su carrera. Estos resultados fueron presentados en el VI Congreso Internacional de Educación Médica (CIEM). ⁽⁷⁾

Se encuestó a 87 de 139 alumnos (51,5% varones, 22,5 años en promedio) al terminar un curso de clínica médica sobre gastroenterología, endocrinología y reumatología (tasa de respuesta: 62,6%). El 89,7% nunca había sido capacitado en POCUS.

Aunque las principales razones que ellos escogieron para aprender a realizar ecografías fueron realizar mejor las toracocentesis y paracentesis (85%), disminuir costos por estudios radiológicos innecesarios (80,6%) y mejorar su planteamiento diagnóstico (77%) (tabla 1), hasta 52% consideraron que ayudaría a comprender mejor la anatomía. Esto concuerda con lo mencionado por estudiantes de medicina en Reino Unido, quienes ya en el 2017 proponían usar US incluso para reemplazar

o complementar el aprendizaje de anatomía en cadáveres ⁽⁸⁾. No obstante, se ha establecido que el US puede servir directamente para lograr algunas competencias básicas que debe tener un médico, como realizar un examen físico de calidad, plantear un diagnóstico diferencial, recomendar e interpretar pruebas de diagnóstico, reconocer a un paciente que requiere atención de emergencia e iniciar la evaluación y el tratamiento ante una patología grave. ⁽⁹⁾

Tabla 1. Razones por las que un médico puede o debe tener la habilidad de hacer ecografía al terminar su carrera.

Razones (*)	n	%
Realizar mejor algunos procedimientos diagnósticos (toracocentesis, paracentesis)	74	85,1
Disminuir costos por radiografías o tomografías innecesarias	71	81,6
Mejorar su planteamiento diagnóstico	67	77
Evitar exposición innecesaria del paciente a radiación	66	75,9
Mejorar su destreza en el examen físico abdominal	65	74,7
Decidir mejor el tratamiento y manejo	62	71,3
Racionalizar los exámenes auxiliares solicitados	61	70,1
Mejorar su destreza en el examen físico cardíaco	52	59,8
Entender mejor la fisiopatología de algunas enfermedades	48	55,2
Comprender mejor la anatomía humana	46	52,9
Entender mejor la fisiología humana normal	44	50,6
Mejorar su destreza en el examen físico pulmonar	35	40,2

Si bien los estudios de US que nuestros estudiantes prefirieron que debían aprender como futuros médicos fueron ecocardiografía (80,5%) y procedimientos guiados por ecografía (78,2%) (tabla 2), consideramos que la enseñanza-aprendizaje de POCUS debe priorizar lo que establece el consenso internacional sobre la educación en ultrasonido para estudiantes de medicina de pregrado como “muy recomendable”: evaluación básica cardiovascular (eje largo paraesternal del corazón, derrame pericárdico, aorta abdominal y vena cava inferior), del tórax (derrame pleural y

deslizamiento pulmonar), del abdomen (riñones, ascitis, hígado, bazo, vesícula biliar, coledocitis, espacio de Morrison y ángulos costofrénicos) y de la pelvis (útero, vejiga y líquido libre). ⁽⁹⁾

Tabla 2. Tipos de estudios de ultrasonografía que debe saber realizar un médico.

Tipo de estudio ecográfico (**)	n	%
Ecocardiografía	70	80,5
Procedimientos guiados por ecografía	68	78,2
Evaluación de volemia en la vena cava inferior	67	77
Acceso venoso para catéter venoso central (CVC)	67	77
Evaluación de vena porta (cirrosis)	65	74,7
Derrame pericárdico	64	73,6
Vesícula biliar y colédoco	63	72,4
Derrame pleural y ascitis	61	70,1
Detección de hepatomegalia o masas hepáticas	61	70,1
Detección de esplenomegalia	59	67,8

(**) Los estudiantes podían marcar más de un tipo de estudio

Implementar la POCUS en educación médica de pregrado puede limitarse por tiempos, espacios de enseñanza, disposición de equipos de US y, fundamentalmente, por la poca cantidad de docentes capacitados para enseñar a los alumnos; no obstante, se puede comenzar capacitando docentes, médicos residentes o estudiantes mayores con deseos de aprender e invertir su tiempo voluntariamente, en sus mismas instituciones de salud que tengan acceso a equipos de US, mientras se consiguen los recursos económicos necesarios para su implementación a mayor escala en las facultades. ⁽⁶⁾

Esto podría realizarse adaptando los programas ya existentes en otros países ^(1,10), para primero capacitar a los docentes de nuestras facultades que aún no tienen dicha habilidad, y así después ellos utilicen la POCUS para la enseñanza de varios cursos, primero quizás anatomía y fisiología, para finalmente incluirlo transversalmente en la carrera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Russell FM, Herbert A, Ferre RM, Zakeri B, Echeverria V, Peterson D, et al. Development

- and implementation of a point of care ultrasound curriculum at a multi-site institution. *Ultrasound J.* 2021 Feb 21;13(1):9. doi: 10.1186/s13089-021-00214-w
2. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Plan curricular de la carrera de Medicina. (Citado el 14 de septiembre de 2024). Disponible en: <https://dugad.cayetano.edu.pe/planes/>
 3. Universidad San Martín de Porras. Plan de Estudios 2024 de la Facultad de Medicina Humana. (Citado el 14 de septiembre de 2024). Disponible en: <https://medicina.usmp.edu.pe/medicina/pregrado/plan-de-estudios/>
 4. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Plan de Estudios 2024 de la Facultad de Medicina Humana. (Citado el 14 de septiembre de 2024). Disponible en: <https://medicina.unmsm.edu.pe/wp-content/uploads/2021/06/RESOLUCION-RECTORAL-002823-2024-R-ANEXO.pdf>
 5. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Malla curricular de la carrera de Medicina. (Citado el 14 de septiembre de 2024). Disponible en: <https://pregrado.upc.edu.pe/static/docs/malla-curricular/MEDICINA%20PREGRADO%20MW%20FDM.pdf>
 6. Gilbertson EA, Hatton ND, Ryan JJ. Point of care ultrasound: the next evolution of medical education. *Ann Transl Med.* 2020 Jul;8(14):846. doi: 10.21037/atm.2020.04.41
 7. Guillén-López OB. Necesidades de aprendizaje sobre habilidades en ultrasonografía en el pregrado de medicina. En: Libro de resúmenes VI Congreso Internacional de Educación Médica (CIEM) 2021. [citado el 05 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.aspefam.org.pe/ciem2021/libro_resumenes_ciem2021.pdf
 8. Neale E, Spiers H, Furness HN, Lewis TL. The role of ultrasound in modern medical curricula: A medical student perspective. *Clin Anat.* 2018 Mar;31(2):200-201. doi: 10.1002/ca.22933
 9. Hoppmann RA, Mladenovic J, Melniker L, Badea R, Blaiivas M, Montorfano M, et al. International consensus conference recommendations on ultrasound education for undergraduate medical students. *Ultrasound J.* 2022 Jul 27;14(1):31. doi: 10.1186/s13089-022-00279-1
 10. Medical College of Georgia. Undergraduate Medical Education. [citado el 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.augusta.edu/mcg/ultrasound-education/undergraduate.php>

Ferritina y hemoglobina neonatal: ¿Es necesaria la toma de muestras directa?

Ferritin and Neonatal Hemoglobin: Is Direct Sampling Necessary?

Kevin Joseph Tasayco Laura^{1a} , Jaqueline Díaz Murgueytio^{1a} , Melanie Aquije Angulo^{1a} 

¹ Universidad Privada San Juan Bautista. Escuela profesional de Tecnología Médica Especialidad en Laboratorio clínico y anatomía patológica. Lima, Perú.

^a Estudiante de Pregrado

Sr. Editor:

Nos dirigimos a usted para presentar una reflexión sobre el artículo titulado “Relación entre el nivel de ferritina y hemoglobina maternas con los niveles de ferritina y hemoglobina de sus recién nacidos en un hospital público de Lima, Perú”⁽¹⁾, publicado recientemente en la Revista Médica Herediana. Nos surge la interrogante del por qué se optó por utilizar la sangre del cordón umbilical para el análisis de hemoglobina y ferritina, en lugar de emplear otras muestras, como las obtenidas a través de la punción capilar o venosa para los neonatos. Es necesario conocer la justificación de por qué se seleccionaron estas técnicas.

En relación con las zonas comunes de punción en neonatos, se ha identificado que la venopunción es el método preferido, ya que causa menos dolor en comparación con la punción en el talón.⁽²⁾

Por su parte la punción capilar en el talón es utilizada para pruebas de menor volumen por la variación fisiológica como es la oxigenación y concentración de hemoglobina, además de las técnicas de muestreo.⁽³⁾

Usar sangre del cordón umbilical es menos común, pero proporciona una muestra que refleja el estado sanguíneo del recién nacido en el momento del nacimiento, lo que la convierte en una opción adecuada para análisis detallados y de mayor precisión. Sin embargo, los niveles de hemoglobina obtenidos pueden diferir levemente de los niveles registrados mediante la punción capilar. Además, obtener sangre del cordón umbilical requiere personal capacitado que pueda realizar el procedimiento inmediatamente después del parto, limitando su disponibilidad⁽⁴⁾. El estudio no encontró diferencias significativas en las características antropométricas de los recién nacidos de madres anémicas y no anémicas. Los autores sugieren que esta falta de diferencia podría deberse al alto porcentaje de gestantes con anemia leve o moderada. Sin embargo, incluir un análisis sobre el

Citar como:

Tasayco KJ, Díaz J, Aquije M. Ferritina y hemoglobina neonatal: ¿Es necesaria la toma de muestras directa?. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 85-86.
DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5987

Recibido: 13/11/2024

Aceptado: 19/12/2024

Correspondencia:

Kevin Joseph Tasayco Laura
kevin.tasayco@upsjb.edu.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

estado nutricional de las gestantes y su adherencia a la suplementación con hierro habría sido útil, dado que, en estudios anteriores, la suplementación adecuada ha demostrado ser clave para el desarrollo de los recién nacidos. ^(5,6)

En conclusión, este estudio proporciona valiosa información sobre la correlación entre los niveles de ferritina y hemoglobina en madres gestantes y sus recién nacidos. No obstante, sería pertinente una explicación más detallada sobre la elección del uso de muestras de sangre del cordón umbilical en lugar de otras técnicas convencionales. También se hace llamado a la comunidad médica y responsables de políticas de salud para considerar la inclusión de la medición de ferritina en los protocolos de atención prenatal a fin de garantizar una mejor atención tanto para las madres como para sus recién nacidos. ⁽⁵⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabello E, Hernández H. Relación entre el nivel de ferritina y hemoglobina maternas con las de sus recién nacidos en un hospital público de Lima, Perú. *Rev Méd Hered.* 2024; 35(2):74-82. doi: 10.20453/rmh.v35i2.5019
2. World Health Organization (CH). WHO Guidelines on Drawing Blood. Best Practices in Phlebotomy. [Internet]. Genova. World Health Organization. 2010. [Citado el 25 de octubre de 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138650/>
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática (PE). Metodología del indicador de anemia en niños y niñas de 6 a 59 meses. [Internet]. Lima, Perú: Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2023. [Citado el 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6088704/5387581-metodologia-del-indicador-de-anemia.pdf>
4. Ceriani Cernadas J, Carroli G, Pellegrini L, et al. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida. Estudio clínico controlado aleatorizado. *Rev bol ped.* [Internet]. 2012 [Citado el 20 de octubre de 2024]; 51(1):70-79. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752012000100010&lng=es.
5. Ministerio de Salud (PE). Plan nacional para la reducción y control de la anemia materno infantil y la desnutrición crónica infantil en el Perú: 2017 – 2021. 1° ed. [Internet] Lima, Perú: Ministerio de Salud. 2017. [Citado el 23 de octubre de 2024]. Disponible en <https://repositorio.minsa.gob.pe/handle/MINSA/79845>
6. Gonzales G, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Rev Peru Ginecol Obstet.* [Internet]. Diciembre de 2019 [Citado el 27 de octubre de 2024]; 65(4):489-502. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000400013

Réplica a la carta al editor: Ferritina y hemoglobina neonatal: ¿Es necesaria la toma de muestras directa? Un debate

Reply to the letter: Ferritin and Neonatal Hemoglobin: Is Direct Sampling Necessary? A Debate

Emilio Andrés Cabello Morales^{1,a; 2,b} 

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Lima, Perú.

² Hospital Cayetano Heredia. Ministerio de Salud. Lima, Perú.

^a Magister en Medicina y Magister en Salud Pública

^b Médico especialista en Endocrinología Pediátrica.

Sr. Editor:

Después de más de 60 años de lucha para controlar y prevenir la anemia en niños y gestantes ⁽¹⁾, un avance importante, sin lugar a duda, es el reconocimiento de la ferritina sérica (FS), como un marcador de primera línea para valorar la reserva de hierro del organismo; asimismo, el reconocimiento de su utilidad en la práctica clínica y la salud pública. Según la OMS un punto de corte de FS menor a 12 ng/dl, definiría el estado de deficiencia de hierro en niños de 0 a 23 meses de edad ⁽²⁾. Sin embargo, a la fecha, no existe consenso respecto a la metodología para su determinación, el procedimiento para la toma de muestra, el tiempo de vida adecuado y los puntos de corte para definir deficiencia de hierro ⁽³⁻⁵⁾, especialmente en los recién nacidos y los primeros 6 meses de la vida, considerados como periodos críticos para el desarrollo cerebral por su vulnerabilidad a la deficiencia de hierro ^(6,7).

En este contexto, nuestro estudio tomó como referencia los valores de FS del estudio de cohorte de Larsson et al. ⁽⁸⁾, que evaluó longitudinalmente los niveles de FS en sangre de cordón umbilical, a 48-72 horas de vida, 4 meses y 12 meses; en gestantes con embarazo sin complicaciones y en sus respectivos hijos nacidos a término, con peso normal y sin complicaciones, características similares a los criterios de inclusión de nuestro estudio; además, utilizamos para la hemoglobina los rangos de referencia de la revisión analítica del estudio de Lorenz et al. ⁽⁹⁾. Desestimamos la toma de muestra entre las 48-72 horas de vida, porque las gestantes y sus recién nacidos de partos sin complicaciones son externados de la institución donde se realizó el estudio en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento.

Citar como:

Cabello EA. Réplica a la carta al editor: Ferritina y hemoglobina neonatal. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 87-88. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.6379

Recibido: 29/11/2024

Aceptado: 12/12/2024



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© El autor

© Revista Médica Herediana

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Report of a Study Group. World Health Organization technical report series N° 182. Geneva: World Health Organization. 1959.
2. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007; 92:73–82. doi: 10.1159/000100805.
4. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):1040-50. doi: 10.1542/peds.2010-2576.
5. Shao J, Lou J, Rao R, et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr*. 2012 Nov;142(11):2004-9. doi: 10.3945/jn.112.162362.
6. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108 Suppl 3(Suppl 3):511-33. doi: 10.1289/ehp.00108s3511.
7. Georgieff MK. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(suppl_6):1588S-1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846.
8. Larsson SM, Hillarp A, Hellström-Westas L, et al. When age really matters, ferritin reference intervals during infancy revisited. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(8):590-594. doi: 10.1080/00365513.2019.1681028.
9. Lorenz L, Peter A, Poets CF, Franz AR. A review of cord blood concentrations of iron status parameters to define reference ranges for preterm infants. *Neonatology*. 2013;104(3), 194-202. doi: 10.1159/000353161.

Síndrome de la clase económica: ¿Puede la hipoxia hipobárica ser la causa?

Economic class syndrome: Can hypobaric hypoxia be the cause?

Jorge Luis Vélez-Páez^{1,2,3,a,b} , Fernando Rueda-Barragán^{2,b} 

¹Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina, Quito, Ecuador.

²Hospital Pablo Arturo Suárez, Centro de Investigación Clínica, Unidad de Terapia Intensiva, Quito, Ecuador.

³Comité de expertos en Medicina de Altitud de la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (FEPIMCTI).

^aPhD en Medicina

^bEspecialista en Medicina Crítica

Sr. Editor:

Los vuelos en avión de larga duración ofrecen un escenario de inicio y terminación conocidos, en un ambiente hipobárico (cabina de avión presurizada a 2000-2500 m s.n.m.), con poca movilidad de miembros inferiores de los pasajeros y que en contados casos gatilla trombosis venosas y embolias pulmonares in situ o posteriores al viaje en pacientes con y sin riesgo de estas. Symington y Stack ⁽¹⁾ en 1977 describen 8 casos de embolia pulmonar en personas que realizaron viaje en avión quienes tenían enfermedades venosas preexistentes, posteriormente en 1988 Cruickshank ⁽²⁾ acuña el término de “síndrome de la clase económica”; actualmente la evidencia sobre este síndrome ha crecido e incluso se han descrito factores de riesgo para debutar con esta entidad.

El objetivo de esta carta fue que con base a un ejemplo clínico como el síndrome de la clase económica y mediante los resultados de un estudio experimental sobre este tópico, plantear la posible causalidad de la hipoxia hipobárica en la coagulación sanguínea condicionando un fenotipo protrombótico.

Pero ¿este síndrome es atribuible a la inmovilidad y sus consecuencias, o el ambiente hipobárico de la cabina es la que gatilla la activación de la coagulación?

En gran medida el estudio de Benz B et al. ⁽³⁾, en el año 2000, buscó determinar si realmente existe el síndrome del viajero de clase económica, y cuáles eran sus desencadenantes. En su investigación sometió a veinte voluntarios sanos de manera repentina al entorno hipobárico de la cabina de un avión. Para el efecto construyeron una cabina en la cual podían simular altitudes desde 440 a 5500 m s.n.m., es decir, presiones atmosféricas de 96,3 Kpa (722,3 mm Hg) a 50,7 Kpa (380,2 mm Hg), respectivamente, a temperaturas constantes entre 20° y 22°C. Los

Citar como:

Vélez-Páez JL, Rueda-Barragán F. Síndrome de la clase económica: ¿Puede la hipoxia hipobárica ser la causa?. Rev Méd Hered. 2025; 36(1): 89-91. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5933

Recibido: 23/10/2024

Aceptado: 12/12/2024

Correspondencia:

Jorge Luis Vélez-Páez,
email: jlvelez@uce.edu.ec.
Universidad Central del Ecuador,
Facultad de Ciencias Médicas,
Escuela de Medicina, Iquique S/N
y Sodiro, Quito, Ecuador.



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

voluntarios fueron sometidos en la cabina a 76 Kpa (570 mm Hg), equivalente a encontrarse a 2 400 m s.n.m. (presurización usual de las cabinas de avión) durante 8 horas, luego de ello se obtuvo sangre venosa y se midió variables analíticas de la coagulación (las mismas fueron medidas también antes del experimento). En los resultados se hizo notorio un incremento del factor VIIa, que avala que la exposición a tiempos tan cortos (8 horas) a hipoxia hipobárica de leve a moderada, produce el aumento de la coagulación por vía del factor tisular y tal vez coadyuvado por respuestas neuroendocrinas que incrementan los niveles de catecolaminas endógenas. Lo relevante de estos hallazgos, es que excluye al sedentarismo y deshidratación (teorías etiológicas iniciales del síndrome de viajero de clase económica) como causales del fenotipo protrombótico adquirido y dejó las bases de la causalidad de hipoxia hipobárica, más que otros factores.

La altitud y la hipoxia hipobárica consecuente, condicionan cambios importantes sobre la coagulación

e inflamación. Los lavados broncoalveolares en pacientes con edema agudo de pulmón de altura, demostraron niveles elevados de interleuquinas 6 y 8, y de factor de necrosis tumoral, siendo similares con los hallazgos de pacientes que cursan con síndrome de distrés respiratorio agudo. ^(4,5)

Por otro lado, la altitud condiciona cambios inherentes a la sangre y sus componentes: incremento de la viscosidad, activación plaquetaria y endotelial, reducción de la capacidad fibrinolítica. Rocke et al. ⁽⁶⁾, demostró en 63 voluntarios sanos residentes a nivel del mar, que fueron aclimatados a 5200 msnm y se valoró la función plaquetaria utilizando tromboelastometría y ensayos de función plaquetaria, que la hipoxia aumenta la reactividad plaquetaria y determina un fenotipo protrombótico en la altitud.

En la **tabla 1** se detallan los estudios relevantes sobre la hipoxia hipobárica y fenotipo protrombótico.

Tabla 1. Principales estudios que demuestran asociación de la hipoxia hipobárica con un estado protrombótico.

Autor y Año	Lugar y altura del estudio (m s.n.m)	Resultado
Singh et al, 1972 ⁽⁷⁾	India 3654-5486	Incremento en actividad fibrinolítica, adhesión plaquetaria, Factor V y VIII
Dickinson et al, 1983 ⁽⁸⁾	Los Himalayas, 3440 – 5900	Reporte de 6 casos fallecidos por edema cerebral y pulmonar donde en las autopsias se vio fenómenos trombóticos a nivel pulmonar y cerebral
Monge et al, 1989 ⁽⁹⁾	Cerro de Pasco, Perú a 4300	Eritrocitosis: Incremento en los niveles de Hb sobre los 18 gr/dl
Doughty et al, 1994 ⁽¹⁰⁾	Katmandú, 5700	Incremento de la Hb a 20 gr/dl al llegar a los 4370 m tras permanecer 25 días a esta altura
Hudson et al, 1999 ⁽¹¹⁾	La Paz, Bolivia: 3600 El Alto, Bolivia: 4200	A las 48 horas de ascender a estas alturas los pacientes mostraron un incremento marcado en el conteo plaquetario
Lehman et al, 2006 ⁽¹²⁾	Punta Indren, Italia: 3200 Capanna Gnifetti, Italia: 3650	Mayor activación plaquetaria, ↑ agregación, ↑ consumo: mejores plaquetas, pero en menor cantidad
Mortenson, 2011 ⁽¹³⁾	Revisión sistemática: Colorado, USA: 2400 Muztagh Ata, China 7537	Colorado: en pacientes con Fibrilación auricular y tratamiento con Warfarina el ascender a esta altura induce índices sub terapéuticos de INR China: Incremento en Dímero D, inactivación de proteína C, disminución de factor de Von Willebrand
Rocke et al, 2018 ⁽⁶⁾	Chacaltaya, Bolivia: 5200	Prueba de función plaquetaria -100 con un tiempo de cierre corto, que muestra mayor agregación plaquetaria
Jiang et al, 2021 ⁽¹⁴⁾	Aba, China > 3000	Incremento de fibrinógeno, Dímero D, PAI-1, Plg
Wang et al, 2022 ⁽¹⁵⁾	Metaanálisis de 32 estudios	Incremento en volumen medio plaquetario, pero con caída en el conteo total de plaquetas

Hb: hemoglobina, INR: índice internacional normalizado (International normalized ratio), PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno, Plg: Plasminógeno

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Symington IS, Stack BH. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Dis Chest*. 1977 Apr;71(2):138-40. doi: 10.1016/0007-0971(77)90097-3.
2. Cruickshank JohnM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet*. 1988 Aug;332(8609):497-8. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90134-1
3. Bendz B, Rostrup M, Sevre K, et al. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation human beings. *Lancet* 2000; 356:1657-8. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03165-2
4. Nair V, Singh S, Ashraf MZ, Yanamandra U, Sharma V, Prabhakar A, et al. Epidemiology and pathophysiology of vascular thrombosis in acclimatized lowlanders at high altitude: A prospective longitudinal study. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2022 Jun 9; 3:100016. doi: 10.1016/j.lansea.2022.05.005.
5. Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, Miyahara T, Hachiya T, Hayasaka M, et al. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema. *Respir Physiol*. 1998; 111:301-10. doi: 10.1016/s0034-5687(98)00006-1.
6. Rocke AS, Paterson GG, Barber MT, et al. Thromboelastometry and Platelet Function during Acclimatization to High Altitude. *Thromb Haemost*. 2018 Jan; 118(1):63-71. doi: 10.1160/TH17-02-0138. Erratum in: *Thromb Haemost*. 2018 Apr;118(4):801. doi: 10.1055/s-0038-1639337. MacInnis, Martin [added]; Main, Shona [corrected to Main, Shona E]; Horne, Elizabeth H [corrected to Horn, Elizabeth H].
7. Singh I, Chohan IS. Blood coagulation changes at high altitude predisposing to pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1972 Jun;34(6):611-7. doi: 10.1136/hrt.34.6.611.
8. Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D. Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax*. 1983 Sep;38(9):646-56. doi: 10.1136/thx.38.9.646.
9. Monge C, León-Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners. *N Engl J Med*. 1989 Nov 2;321(18):1271. doi: 10.1056/NEJM198911023211819.
10. Doughty HA, Beardmore C. Bleeding time at altitude. *J R Soc Med*. 1994 Jun;87(6):317-9. doi: 10.1177/014107689408700605.
11. Hudson JG, Bowen AL, Navia P, Rios-Dalenz J, Pollard AJ, Williams D, Heath D. The effect of high altitude on platelet counts, thrombopoietin and erythropoietin levels in young Bolivian airmen visiting the Andes. *Int J Biometeorol*. 1999 Oct;43(2):85-90. doi: 10.1007/s004840050120.
12. Lehmann T, Mairbäurl H, Pleisch B, Maggiorini M, Bärtsch P, Reinhart WH. Platelet count and function at high altitude and in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Feb; 100(2):690-4. doi: 10.1152/jappphysiol.00991.2005.
13. Mortenson D. Changes in Coagulation Factors at High Altitude: A Systematic Review. *School of Physician Assistant Studies*. 248. 2011 [Citado el...]; Disponible en: <https://commons.pacificu.edu/pa/248>
14. Jiang P, Wang Z, Yu X, Qin Y, Shen Y, Yang C, Liu F, Ye S, Du X, Ma L, Cao H, Sun P, Su N, Lin F, Zhang R, Li C. Effects of long-term high-altitude exposure on fibrinolytic system. *Hematology*. 2021 Dec;26(1):503-509. doi: 10.1080/16078454.2021.1946265.
15. Wang Y, Huang X, Yang W, Zeng Q. Platelets and High-Altitude Exposure: A Meta-Analysis. *High Alt Med Biol*. 2022 Mar;23(1):43-56. doi: 10.1089/ham.2021.0075.

Evaluación de la concordancia entre fórmulas de cálculo de superficie corporal según el índice de masa corporal: análisis basado en la encuesta nacional de salud (ENDES) 2023

Evaluation of the concordance between Body Surface Area calculation formulas based on Body Mass Index: analysis based on the Encuesta Nacional de Salud (ENDES) 2023

Citar como:

Pichardo-Rodríguez R, Córdova-Cueva L, Bracamonte-Hernández JJ, Ruiz-Franco O, Munayco-Guillén F. Evaluación de la concordancia entre fórmulas de cálculo de superficie corporal según el índice de masa corporal: análisis basado en la encuesta nacional de salud (ENDES) 2023. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 92-94. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.5785

Recibido: 11/09/2024

Aceptado: 05/12/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Estudio financiado por los autores. Declaran no tener conflictos de intereses.

Correspondencia:

Rafael Pichardo-Rodríguez
Dirección: Av. Brasil 748, Jesús María
Celular: +51 989370702
Correo: rafaelf_martin1352@hotmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores
© Revista Médica Herediana

Rafael Pichardo-Rodríguez^{1a} , Liz Córdova-Cueva^{1b} ,
Juan Jesús Bracamonte-Hernández^{2c} , Oscar Ruiz-Franco^{3d} ,
Fernando Munayco-Guillén^{2,4e}

¹ Facultad de Medicina. Universidad Cesar Vallejo, Piura-Perú.

² Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB). Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

³ Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

⁴ Instituto Nacional de Oftalmología (INO). Lima. Perú.

^a Médico especialista en Hematología. Magister en Medicina.

^b Médico especialista en Nefrología.

^c Médico Cirujano

^d Médico especialista en Hematología. Doctor en Medicina.

^e Médico especialista en Oftalmología.

Sr. Editor:

La superficie corporal (SC) es un parámetro crucial en hematología, ya que se utiliza para determinar la dosis de quimioterapia y otros tratamientos médicos (1-3). No obstante, las fórmulas empleadas para el cálculo de SC podrían presentar limitaciones, lo que resalta la necesidad de una evaluación de su desempeño en diferentes poblaciones.

Aunque estudios previos han evaluado la correlación entre distintas fórmulas, pocos han investigado su concordancia (2). A diferencia de la correlación, que mide la intensidad de la asociación lineal entre dos variables sin tener en cuenta el error sistemático, la concordancia evalúa el grado de acuerdo entre las mediciones, lo que resulta más útil en la práctica clínica (4,5). Determinar si las fórmulas son intercambiables en pacientes según su Índice de Masa Corporal (Bajo peso, Normal, Sobrepeso, Obesidad I, Obesidad II y Obesidad III) es esencial para garantizar una dosificación precisa y segura. Por ello, nuestro estudio buscó evaluar la concordancia entre varias fórmulas de cálculo de la SC en pacientes según las categorías de

índice de masa corporal (IMC), utilizando los datos de peso y talla obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud (ENDES) mediante análisis en el software estadístico R (lista de códigos disponible: <https://drive.google.com/file/d/1SA8QZPKi-0Xa6bbxKr-7Tbyv-FQdFOGs/view?usp=sharing>).

Para realizar el análisis, se descargó de la página web (<https://proyectos.inei.gov.pe/endes/>) la base de datos (Código módulo: 1640; Módulo: Encuesta de salud; nombre del archivo: CSALUD01_2023) con las variables requeridas según el libro de códigos (QS900: peso y QS901: talla). A partir de estos datos (34 536 individuos), se calcularon el IMC y las SC utilizando tres fórmulas ampliamente empleadas: Du Bois ⁽²⁾, Gehan-George ⁽²⁾, Mosteller ⁽²⁾. La concordancia entre las fórmulas fue evaluada mediante el índice de

concordancia intraclase (CCI), empleando el paquete estadístico R “psych”. Previamente se eliminó aquellos individuos con datos perdidos los cuales representaban el 7% del total de la muestra. Dado el tamaño muestral considerable, se consideró que esta eliminación no tendría un impacto significativo en los resultados obtenidos para el análisis.

Los resultados revelaron una alta concordancia entre las fórmulas, con CCI que varió entre un rango de 0,88 a 0,99 en función a la categoría del IMC (ver figura 1). Estos hallazgos son importantes para la práctica clínica, ya que indican que las fórmulas de cálculo de SC son mayormente intercambiables según el IMC. Sin embargo, se ve una disminución en la concordancia cuando se presenta obesidad, tornándose más notable en la categoría de obesidad grado II.

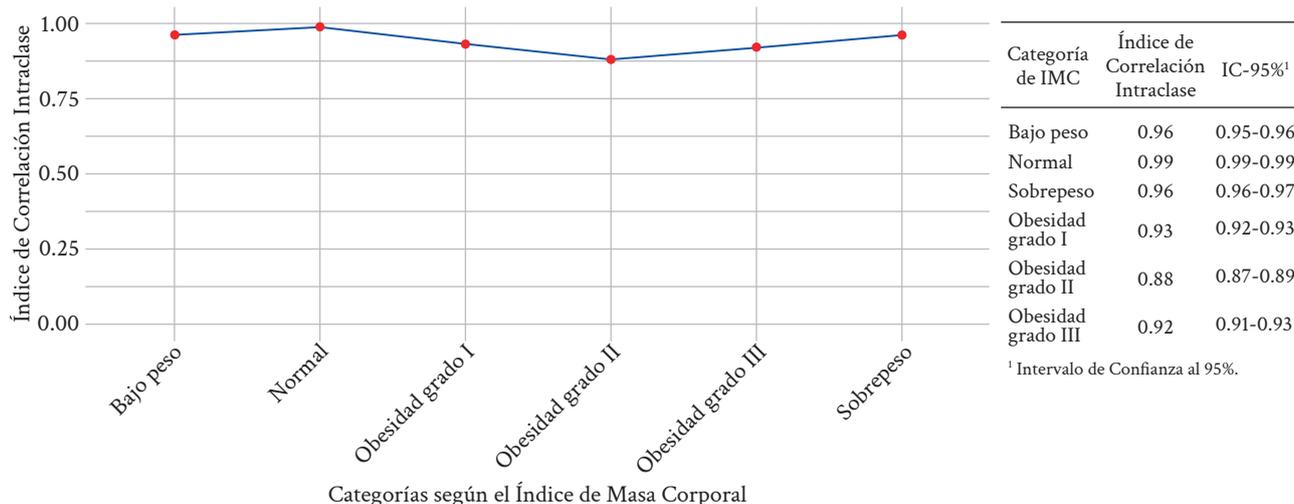


Figura 1. Índice de Correlación Intraclase en función a la categoría según el Índice de Masa Corporal.

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones. se evaluaron únicamente tres fórmulas, lo que deja abierta la posibilidad de que otras fórmulas no incluidas en este análisis puedan ofrecer resultados diferentes.

A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene varias fortalezas, como la evaluación de la concordancia entre fórmulas de SC según las categorías del IMC, proporcionando información valiosa para la toma de decisiones.

En conclusión, se demuestra una alta concordancia entre diferentes fórmulas de cálculo de la SC, lo que sugiere que son adecuadas para su uso clínico, sin

embargo, se requieren estudios adicionales para validar estos hallazgos, cual es la fórmula con mayor rendimiento y menor variabilidad y explorar el desarrollo de nuevas fórmulas que superen estas limitaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(24):1883-8. doi:10.1093/jnci/94.24.1883
- Macruz R, Lanz JR, Avaroma M, Osório T, Egydio A, Garcia J, et al. Comparación y utilidad de

- nueva fórmula para calcular la superficie corporal. *MedULA*. 2014 [Citado el 26 de marzo de 2024]; 23(1):25-29. Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/medula/article/view/5907/5707>
3. Loredó JP, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada (Parte II). Ajuste a superficie corporal. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2016 [Citado el 26 de marzo de 2024]; 36(1):34-47. Disponible en: <http://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/54>
 4. Liu J, Tang W, Chen G, Lu Y, Feng C, Tu XM. Correlation and agreement: overview and clarification of competing concepts and measures. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2016; 28(2):115-20. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.216045
 5. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 1998 [citado el 26 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/La-evaluaci%C3%B3n-de-la-fiabilidad-en-las-observaciones-Prieto-Lamarca/68cd2868cc7e7202ba3a79aec60664276ddfd447>

Influenza y mortalidad en adultos mayores: Un llamado a la acción sanitaria

Influenza and mortality in older adults: A call to health action

Carlos Medina-Collado^{1,a,b} , Alejandra Paiva-Andrade^{1,c} ,
Karen Luhmann^{1,d} , Martina Guillermo-Roman^{1,e} ,
Angela Anyosa^{1,f} , Carlos Zamudio^{1,a} ,
Eduardo Gotuzzo^{1,b,g} 

¹ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Maestro en Epidemiología

^b Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas

^c Médico Cirujano

^d Maestro en Enfermedades Infecciosas

^e Bachiller en Medicina

^f Bachiller en Estadística Informática

^g Maestro en Medicina

Citar como:

Medina-Collado C, Paiva-Andrade A, Luhmann K, Guillermo-Roman M, Anyosa A, Zamudio C, Gotuzzo E. Influenza y mortalidad en adultos mayores: Un llamado a la acción sanitaria. *Rev Méd Hered.* 2025; 36(1): 95-97. DOI: 10.20453/rmh.v36i1.6372

Recibido: 17/03/2025

Aceptado: 24/03/2025

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Este estudio fue realizado con la subvención del US Center for Disease Control and Prevention bajo el acuerdo de cooperación GH00266. Ninguno de los autores declara algún conflicto de interés.

Correspondencia:

Carlos Alberto Medina Collado
Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería. Lima, Perú.
carlos.medina.c@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

Sr. Editor:

La enfermedad por Influenza (también llamada gripe estacional) es una infección viral grave, con altas tasas de hospitalización y mortalidad, especialmente entre los grupos de alto riesgo, como los adultos mayores ⁽¹⁾. La edad avanzada y la inmunosupresión son factores predictores de mortalidad en neumonía viral, pudiendo incrementar su riesgo entre 4 y 5 veces, en comparación con población más joven e inmunocompetente ⁽²⁾; y específicamente en influenza, la mortalidad en adultos mayores de 65 años varía entre 13% y 33% ⁽²⁻⁴⁾. En este escenario, la vacunación ha demostrado una efectividad del 47.7% para prevenir hospitalización y del 67.7% para prevenir ingreso a Unidad de Terapia Intensiva, en países del hemisferio sur ⁽⁵⁾; así como una reducción del 80% en el riesgo de ingresar a terapia intensiva o fallecer, en países del hemisferio norte. ⁽⁶⁾

Sin embargo, a pesar del beneficio que tiene la inmunización en este grupo etario, las coberturas vacunales en mayores de 65 años en países de Latinoamérica son muy bajas, variando entre 5,9% en Uruguay y 51,3% en Chile, para la temporada 2023-2024 ⁽⁵⁾. En el Perú, la cobertura de vacunación contra influenza en el adulto mayor fue de 49,5% a nivel nacional y de 40,4% en Lima para el 2024. ⁽⁷⁾

El proyecto PISAAC 2 viene desarrollando un sistema piloto de vigilancia hospitalaria integrada de virus respiratorios (SARS-CoV-2, Influenza y Virus Sincitial Respiratorio), bajo la definición operacional CLI (COVID-like illness)

desde marzo del 2023 en dos hospitales de nivel terciario de Lima norte (Hospital Cayetano Heredia y Hospital Sergio Bernales). Como parte de esta vigilancia, los pacientes son sometidos a pruebas de PCR-RT en hisopado nasofaríngeo, para la búsqueda de los virus respiratorios antes mencionados. Presentamos algunos resultados que creemos son de suma importancia para la comunidad médica y para los decisores de políticas públicas en el país.

Entre marzo de 2023 y marzo de 2025, se enrolaron a 795 participantes mayores de 15 años que cumplían con la definición CLI, de los cuales 322 (40,5%) son adultos mayores de 65 años, distribuidos en 85 participantes durante la temporada 2023–2024 y 237 participantes durante la temporada 2024–2025. El porcentaje de casos confirmados de virus Influenza en mayores de 65 años fue de 7,1% para la temporada 2023–2024, y de 7,6% para la temporada 2024–2025.

Durante la temporada 2023–2024, la mortalidad por CLI en mayores de 65 años tuvo su pico máximo durante el verano 2024 (11,9%), y para la temporada 2024–2025, la mortalidad en este grupo etario se

incrementó durante todas las estaciones, alcanzando picos máximos durante el otoño e invierno 2024 (16% y 12,7%, respectivamente) (gráfico 1). En los casos con confirmación de Influenza, la mortalidad tuvo su pico máximo en otoño 2024 (30,8%), y permaneció elevada durante el invierno 2024 y lo que va del verano 2025 (18,6% y 16,7%, respectivamente). Con respecto a la cobertura vacunal en adultos mayores, sólo el 14,1% tenía antecedente de vacunación contra Influenza en los últimos 12 meses durante la temporada 2023–2024, y el 25,3% tenía este antecedente vacunal para la temporada 2024–2025 (gráfico 2).

Nuestro estudio encuentra picos de casos en estaciones no usuales (primavera-verano) que junto a una baja cobertura vacunal resulta en el incremento del riesgo de mortalidad por virus de Influenza en población adulta mayor. Hacemos un llamado para reforzar la necesidad de prevenir los casos de influenza mediante la adecuada prescripción de vacunación en adultos mayores e incentivar el uso de tratamiento disponible en el Perú en pacientes con riesgo para disminuir la severidad de esta enfermedad.

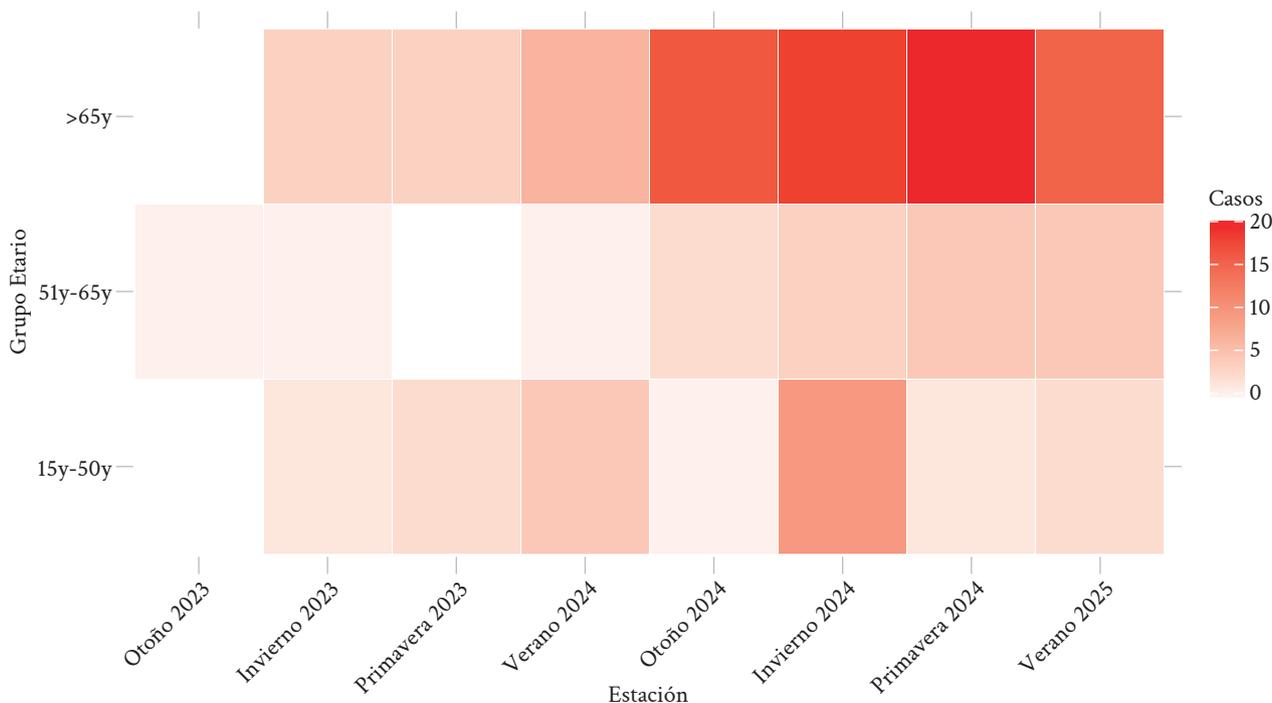


Gráfico 1. Mapa de calor de casos de mortalidad en adultos CLI.

Edad	Temporada 2023-2024 (%) ^{1,2}	Temporada 2024-2025 (%) ^{1,2}
15-50 años	10,6	14,3
51-65 años	21,1	15,9
>65 años	14,1	25,3
Total	14,3	19,0

* Cobertura recomendada contra influenza para >65 años es 75% a más (OMS, 2003).

¹ Cada temporada comprende otoño, invierno, primavera y verano.

² Puntos de corte: Rojo (<20%), Naranja (≥20%).

Gráfico 2. Semáforo de cobertura de vacunación contra Influenza en adultos CLI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Delgado-Enciso I, Guzmán-Esquivel J. Estudio de cohorte retrospectivo nacional para identificar los factores de riesgo de letalidad por hospitalización durante 30 días en casos de gripe confirmados por laboratorio. *Rev Clínica Esp.* 2021; 221(2):76-85. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.016.
- Del Río J, Weissglas B, Vásquez J, Enos D, Lastra J, Labarca G, et al. Mortalidad a 30 días en neumonías adquiridas en la comunidad graves por SARS-COV-2 y otros virus respiratorios en Chile. *Rev méd Chile.* 2023; 151(7):841-8. doi: 10.4067/s0034-98872023000700841
- Regan AK, Arriola CS, Couto P, Duca L, Loayza S, Nogareda F, et al. Severity of influenza illness by seasonal influenza vaccination status among hospitalised patients in four South American countries, 2013–19: a surveillance-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23(2):222-32. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00493-5.
- Vieceli T, Croda J, Bastos LSL, Bozza FA, Ranzani OT. The burden, clinical features and outcomes of SARS-CoV-2, Influenza and co-infections during concurrently out-of-season outbreaks in Brazil. *Public Health.* 2025; 238:101-7. doi: 10.1016/j.puhe.2024.10.016.
- Gharpure R, Regan AK, Nogareda F, Cheng AC, Blyth CC, George SS, et al. Effectiveness of 2023 southern hemisphere influenza vaccines against severe influenza-associated illness: pooled estimates from eight countries using the test-negative design. *Lancet Glob Health.* 2025; 13(2):e203-11. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00473-X.
- Ruzafa Martínez C, Valero S, García Villalba E, Tomás C, Muñoz Á, Alcaraz A, et al. Efectividad vacunal en pacientes ingresados por gripe durante la temporada 2023-2024. *Med Clínica.* 2024; 163(12):589-94.
- MINSA-REUNIS - Repositorio Único Nacional de Información en Salud. Tablero de información de inmunizaciones 2018-2024. Lima: Ministerio de Salud; 2024. (Citado el 16 de marzo de 2025). Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/?op=2&niv=9&tbl=2>