



REPEJ

PERUVIAN JOURNAL OF HEALTH RESEARCH

**REVISTA PERUANA DE
INVESTIGACIÓN EN
SALUD**

Volumen 06 – Número 02

ABRIL - JUNIO, 2022



Bernardo Cristobal Dámaso Mata
Editor General
Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Perú

PhD. Ali A. Rabaan
Editor Adjunto
Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

Dumer G. Rubio Grados
Editor de estilo

Verónica Cajas Bravo
Directora
Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Perú

PhD. Silvano Esposito
Editor Adjunto
University of Salerno, Italy

DSc. Luis Del Carpio Orantes
Editor Adjunto
Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México

Prof. Luis Manuel Pérez Ybarra
Editor Estadístico
Universidad de Carabobo. Maracay, Venezuela

Kuldeep Dhama
Editor Adjunto
Division of Pathology, Indian Veterinary Research Institute (IVRI) - India

PhD. Nelsa María Sagaró Del Campo
Editor Estadístico
Universidad de Ciencias médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba

Carlos Leopoldo Bao Condor
Asistente técnico y diseño

COMITÉ EDITORIAL

MSc. Joshuan Barboza Meca
Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología. Lima, Perú

MSc. Herney Andrés García Perdomo
Universidad Del Valle. Cali, Colombia

PhD. Fernando Martín Guerra Infante
Instituto Nacional de Perinatología. México DF. México

PhD. Rosane Härter Griep
Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Brazil

MSc. Claudia Troncoso Pantoja
Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile

PhD. Claudia García Serpa Osorio-de-Castro
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundacao Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Brazil

PhD. Gustavo Nari
Unidad de cirugía oncológica, Sanatorio de La Cañada. Cordoba, Argentina

Prof. David Beran
University of Geneva. Geneva, Switzerland

PhD. Oscar Daniel Salomón
Instituto Nacional de Medicina Tropical. Puerto Iguazú, Argentina

MSc. Julio Torales
Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay

Prof. Pablo Gustavo Scapellato
Universidad Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina

PhD. Marcela Vizcaychipi
Chelsea and Westminster Hospital, NHS Foundation Trust. London, United Kingdom

DSc. Carlos Miguel Rios González
Universidad Sudamericana. Asunción, Paraguay

MD. Andres Zorrilla Vaca
Brigham and Women's Hospital. Boston, United States

PhD. Gildardo Rivera
Instituto Politécnico Nacional. México DF. México

MD. Lydiana Avila
Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

PhD. Eduardo Luis De Vito
Instituto Lanari, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

PhD. Jose Luis Sandoval Gutierrez
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" México DF. México

Prof. Naveed Ahmed Khan
University of Sharjah. Sharjah, United Arab Emirates

PhD. Aldo Pacheco Ferreira
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundacao Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Brazil

PhD. José Ramos Vivas
Universidad Europea del Atlántico. Santander, España

PhD. Alberto Arnedo Pena
Universidad Pública Navarra. Pamplona, España

PhD. Nallely Rivero Perez
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México

COMITÉ PERMANENTE DE REVISORES

DSc. Cesar Loza Munariz
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

MD. Aryan Naghedi
Shahid Sadooghi University of Medical Sciences and Healthcare Services. Yazd, Iran

PhD. Eylem Sevinc
Karabuk University. Karabük, Turquia

PhD. Fermín Jesús González-Melado
Pontificia Universidad de Salamanca. Salamanca, España

Prof. Fernando Julio Ponte Hernando
Universidad de Santiago de Compostela. La Coruña, España

PhD. José Luis del Castillo Pardo de Vera
Hospital Universitario La Paz. Madrid, España

MSc. Horacio Matias Castro
Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Prof. Felipe Krawczak
Clínica Federal de Goiás. Goiânia, Brazil

Prof. Ignacio José Previgliano
Universidad Maimónides. Buenos Aires, Argentina

PhD. Carlos Waldbaum
Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires, Argentina

PhD. Manuela Martínez Lora
Universidad de Castilla-La Mancha. Talavera de la Reina, Toledo, España

MD. Luis Boccalatte
Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

PhD. Herman Perroud
Sanatorio de la mujer. Rosario, Argentina

PhD. María Soledad Burrene
Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile

PhD. Ximena Ortega
Clínica Las Comed. Santiago, Chile

PhD. Manuel Cortés
Universidad Bernardo O'Higgins. Santiago, Chile

PhD. Maria Júlia Costa Marques Martinho
Escola Superior de Enfermagem do Porto (ESEF). Porto, Portugal

PhD. Carlos Gamarra Luques
Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina

PhD. Cristina Torres Pascual
Escola Universitària de la Salut i l'Esport, Universitat de Girona. Girona, España

PhD. Enrique Gea Izquierdo
Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador

MSc. Christian Renzo Aquino Canchari
Universidad Peruana Los Andes. Huanuco, Perú

PhD. Lorena Mardones
Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile

MD. Fernando Jerkovich
Hospital de Clínicas "José de San Martín". Buenos Aires, Argentina

PhD. Luciano Negreiros
Instituto Federal do Acre IFAC. Rio Branco, Brazil

PhD. Tomas Labbe
Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile

PhD. Jorge Gavilán Arbizu
Universidad de Sevilla. Sevilla, España

MD. Rui Manuel da Costa Soares
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal

MSc. Héctor Holguín
Clínica Medellín, Grupo Quironsalud. Medellín, Colombia

PhD. José Fernando Verani
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundacao Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Brazil

PhD. Rosa Guillén
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud - IICS. San Lorenzo, Paraguay

Prof. Hector Alfredo Deschle
Diagnóstico Maipú. Buenos Aires, Argentina

PhD. Mildred Vanessa Lopez Cabrera
Tecnológico de Monterrey. Monterrey, México

MD. Antonio Romanelli
AOU San Giovanni di Dio e Puggi D'Aragona. Salerno, Italia

MD. Luis Gerardo Domínguez Carrillo
Universidad de Guanajuato. Guanajuato, México

MSc. Augusto Cardoso-dos-Santos
Ministerio da Saude. Brasília, Brazil

MSc. José Carlos Herrera García
Hospital Angeles. Puebla, México

MSc. Marcos Marques
Universidad de Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brazil

MSc. Raúl Real Delor
Universidad Privada del Este. Asunción, Paraguay

DSc. Ericson Félix Castillo Saavedra
Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú

PhD. Victor Aguirre Arzola
Universidad Autónoma de Nuevo León. Nuevo León, México

Prof. Juan Carlos Martínez Aguayo
Instituto de Valparaíso. Valparaíso, Chile

Prof. Miguel Ángel Serra Valdes
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

MSc. Edgar Gonzales Escalante
Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

PhD. Claudia Menghi
Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

MSc. Pablo Ezequiel Flores Kanter
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Buenos Aires, Argentina

PhD. Sílvia Pinhão
Universidade do Porto. Porto, Portugal

PhD. Gustavo Vázquez Zapién
Escuela Militar de Medicina. México DF, México

PhD. Adrián Zaragoza Bastida
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México

MAHSP. David Alejandro Cabrera Gaytán
Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México. México

PhD. Jorge Tazar
Instituto de cardiología. Tucumán, Argentina

PhD. Pablo Letelier
Universidad Católica de Temuco. Temuco, Chile

PhD. Patrick Ivan Tchebegna
University of Yaoundé. Yaoundé, Camerín

MSc. Maria João Lobão
Hospital de Cascais. Cascais, Portugal

PhD. Ernesto Augusto Fulgenzi
Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano. Buenos Aires, Argentina

MSc. Jenny Valverde López
Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú

Prof. Roberto Eduardo Aguirre Fernández
Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador

Lic. Sebastian Iglesias Osores
Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú

PhD. Noe Duran Figueroa
Instituto Politécnico Nacional. México DF. México

PhD. Analia Mykietuk
Instituto Médico Platense. La Plata, Argentina

MD. Jorge Luna Abanto
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

PhD. Huarisson Santos
Federal Rural University of Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brazil

PhD. Ana Isabel Cisneros
Universidad de Zaragoza. Zaragoza, España

PhD. Carlos Sequeira
CINTESIS - Center for Health Technology and Services Research. Porto, Portugal

PhD. Liliana Patrucco
Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

PhD. Arturo Cortes Telles
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Yucatán, México

PhD. Federico Rodriguez Weber
Universidad La Salle. México DF, México

PhD. Enric Jané Salas
Universitat de Barcelona. Barcelona, España

PhD. Rodrigo Cappato de Araújo
Universidade de Pernambuco. Pernambuco, Brazil

PhD. Alzira Almeida
Instituto Aggeu Magalhães. Recife, Brazil

PhD. Gabriel Tobón
Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

PhD. María Adelina Jiménez Arellanes
Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF, México

MD. Dante M. Quiñones Laveriano
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú

La Revista Peruana de Investigación en Salud (REPIS) es el órgano oficial de expresión de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco.

La REPIS es publicada de manera semestral, se encuentra arbitrada por pares, y tiene como objetivo primordial difundir trabajos originales realizados en el ámbito nacional y mundial, que contribuyan al conocimiento en ciencias de la salud y especialidades médicas, con énfasis en salud pública.

La REPIS publica investigaciones originales preferentemente en idioma español, sin embargo, acepta contribuciones en inglés y portugués, siempre y cuando sea el idioma materno de los autores, o el investigador principal.

Contacto: repisunheval@gmail.com



Manos cruzadas, Huánuco. (Foto: MN Viajes)



Tabla de Contenidos

EDITORIAL

Pie diabético y resistencia a los antibióticos durante la pandemia de COVID-19

Jarvis Raraz-Vidal, Omar Raraz-Vidal

Página 77

ARTÍCULOS ORIGINALES

Inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes: revisión sistémica

Henry Mejía Zambrano

Página 79

Utilidad del Cobas® Taqman® Ct Test, v2.0 para la detección de cepas de Chlamydia Trachomatis circulantes en México

Marcela López Hurtado, Verónica R. Flores Salazar, Rodrigo Gutiérrez Trujillo, Marcos R. Escobedo Guerra, Fernando M. Guerra Infante

Página 91

ARTÍCULOS ORIGINALES BREVES

Diagnóstico de arritmias ventriculares en pacientes con síndrome post COVID-19

Baltazar Aponte Hidalgo, Tony Coelho Lugo, Lucymar Escalona García, María Figuera Aparicio, Suheil Hernández Cabanzo, Yuraima García Calcurian, Mildred Lupi Díaz

Página 101

REPORTE DE CASO

Presentación muco-cutánea de la enfermedad de Behcet. Corcordancia de enfoques terapéuticos. Reporte de caso y revisión de literatura

Patricia K. Paucar Lescano

Página 107

IMÁGENES EN MEDICINA

Enfermedad de Bowen con diferenciación Pagetoide

Andrei Kochubei Hurtado, Nazario Ortiz Muchotrigo

Página 115

Cristalizaciones de secreción cervical humana periovulatoria

Manuel Cortés, Pilar Vigil

Página 119

Infección por larva migrans cutánea en una niña brasileña, Ceilandia 2018

Dana Molina Piedra, Yailin Pérez Díaz, Adalberto Martínez Castellón

Página 121

Proceso de stieda sintomático

Luis G. Domínguez Gasca, Luis G. Domínguez Carrillo

Página 123

CARTA AL EDITOR

Lactancia materna y COVID-19

Javier S. Orozco Muñoz, Jorge D. Tascón Hernández, Valentina Patiño Pérez, Angélica L. Astaiza Puerta, Maby A. Alvear Muñoz

Página 125

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

EDITORIAL

Pie diabético y resistencia a los antibióticos durante la pandemia de COVID-19

Diabetic foot and antibiotic resistance during the COVID-19 pandemic

Jarvis Raraz-Vidal^{1,a,b}, Omar Raraz-Vidal^{1,a}

¹Universidad Nacional Hermilio Valdizan. Huánuco, Perú .
^aMédico, ^bEditor Adjunto.

La prevalencia mundial para la diabetes mellitus de tipo 2, se estimada aumente a 7079 personas por cada 100.000 para 2030, en todas las regiones del mundo. Hay tendencias preocupantes de aumento de la prevalencia en los países de bajos ingresos^(1,2). Así mismo la incidencia de diabetes en Perú se encuentra entre las más altas reportadas a nivel mundial⁽³⁾.

El pie diabético es un problema de salud pública, originados por la neuropatía e isquemia, lo que conlleva a la úlcera del pie diabético, siendo más frecuente en varones que en mujeres con DM tipo II⁽⁴⁾. La ulceración del pie diabético, pueden complicarse con infecciones, es una de las principales complicaciones, representan entre el 15-34% de las personas con diabetes^(5,6). La infección del pie diabético (IDF) es predominantemente polimicrobianas y multirresistentes (MDR) con la capacidad de formar biopelículas^(7,8). Existen reportes de aislamientos de bacterias resistentes a múltiples fármacos, como los productores de Staphylococcus Aureus resistente a la meticilina (MRSA) y betalactamasa de espectro extendido (BLEE), con una frecuencia cada vez mayor⁽⁸⁾.

Mientras diversas especialidades médicas se han adaptado a la telemedicina durante la pandemia del Covid-19, esto fue difícil y desafiante para el paciente con úlcera del pie diabético (UPD) que a menudo requiere una atención presencial⁽⁹⁾. Conllevando a que los pacientes con UPD tuvieron una infección más grave, una mayor proporción de osteomielitis, un tiempo de espera más prolongado para someterse a una intervención quirúrgica y una mayor incidencia de amputaciones mayores⁽¹⁰⁾.

Un enfoque adecuado para el manejo de la IDF implica controlar la infección y preservar el tejido para evitar amputaciones de extremidades inferiores⁽¹¹⁾, utilizando estrategias de desbridamiento de tejidos, cultivos bacteriológicos y tratamiento antibiótico junto con control metabólico y de comorbilidades, evaluación vascular, descarga de la zona afectada y hospitalización si es necesario. Este tratamiento empírico debe basarse en la microbiología local y en la gravedad de la infección⁽¹²⁾ y debe anticiparse a los microbios más probables, a fin de evitar la progresión de la infección durante las próximas 48 a 72 horas hasta que se disponga de los resultados de los cultivos bacterianos. Cuando la infección es grave⁽¹³⁾, los pacientes deben ser hospitalizados, desbridados quirúrgicamente y tratados con antibióticos intravenosos de amplio espectro. En los países de América Latina, la mayoría de las recomendaciones de tratamiento se basan en directrices internacionales y no en estudios locales⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, en el 2020 se realizó un estudio multicéntrico en Latinoamérica y se estudiaron muestras de tejido blando y hueso de paciente con úlcera del pie diabético. El 80% de los aislamientos represento bacterias gram positivas y porcentaje mejor fue bacterias gram negativas (GN). El Staphylococcus aureus fue el germen más frecuente (19,9%) en tejido blando y Enterococcus faecalis en las muestras de hueso 16,8%. El Trimetoprim-sulfametoxazol y rifampicina fueron los antimicrobianos orales más efectivos contra Staphylococcus. Debido a los patrones de alta resistencia a los antibióticos de la GN. Así mismo se encontró una tasa de resistencia del 74% de la GN al ácido amoxicilina-clavulánico, del 50,9% a ciprofloxacina, y del 52,7% al trimetoprim-sulfamethoxazol. La tasa de resistencia al piperacilina-tazobactam y al imipenem fue del 29,4% y del 20,8%, respectivamente⁽¹⁴⁾. La identificación de microbios patógenos y la diferenciación de bacterias colonizadoras mediante cultivo son importantes para la elección de antibióticos, que deben estar detallados en una guía de práctica clínica local para el tratamiento

Citar como: Raraz-Vidal J, Raraz-Vidal O. Pie diabético y resistencia a los antibióticos durante la pandemia de COVID-19. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 77-78. <https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1482>

Correspondencia a: Jarvis Raraz-Vidal; jarvisraraz@gmail.com

Orcid: Raraz-Vidal J.: <https://orcid.org/0000-0002-1511-5877>
Raraz-Vidal O.: <https://orcid.org/0000-0002-0538-1979>

Conflicto de interés: El autor niega conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado

Editor: Bernardo Dámaso, UNHEVAL

Recibido: 15 de marzo de 2022

Aprobado: 17 de abril de 2022

En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

antimicrobiano.

El pie diabético es una patología devastadora, una complicación con factores etiopatogénicos múltiples como el metabólico, infeccioso, isquémico y neuropático. Esta patología atribuye gran impacto en la reducción de la calidad de vida del paciente, a nivel laboral e incremento de la carga económica a los sistemas de salud. El manejo terapéutico es mediante un equipo multidisciplinario, es importante el manejo de la ulcera del pie diabético tempranamente con antibióticos basado de acuerdo al patrón de sensibilidad del antibiótico, aislamiento de la bacteria. Se deberían fomentar la creación de programas preventivos partiendo del primer nivel de atención, con el objetivo de evitar que el paciente se complique con una ulcera del pie diabético, evitar la automedicación, Optimización de uso de Antimicrobianos para un tratamiento antibiótico pertinente y óptimo, como medida de reducción de resistencia antibiótica.

Referencias bibliográficas

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. marzo de 2020;10(1):107-11. doi: 10.2991/jeqh.k.191028.001.
2. Sun P, Wen H, Liu X, Ma Y, Jang J, Yu C. Time trends in type 2 diabetes mellitus incidence across the BRICS from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis. *BMC Public Health*. 11 de enero de 2022;22(1):65. doi: 10.1186/s12889-021-12485-y.
3. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Medina CA. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000401. doi:10.1136/bmjdr-2017-000401
4. Kofod DH, Almdal TP, Sørensen VR, Feldt-Rasmussen B, Hornum M. Micro- and macrovascular complications and risk factors for foot ulceration and amputation in individuals receiving dialysis with and without diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. enero de 2022;5(1):e00305. doi: 10.1002/edm2.305.
5. Vas PRJ, Edmonds M, Kavarthapu V, Rashid H, Ahluwalia R, Pankhurst C, et al. The Diabetic Foot Attack: «'Tis Too Late to Retreat!» *Int J Low Extrem Wounds*. marzo de 2018;17(1):7-13. doi: 10.1177/1534734618755582.
6. Bharathi SP, Sukumaran SK. A Review on the Current Principles of Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2021;21(5):e270421188440. doi: 10.2174/1871526520999201126203738.
7. Banu A, Noorul Hassan MM, Rajkumar J, Srinivasa S. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: A prospective study. *Australas Med J*. 2015;8(9):280-5. doi:10.4066/AMJ.2015.2422
8. Selvarajan S, Dhandapani S, R A, T L, Lakshmanan A. Bacteriological Profile of Diabetic Foot Ulcers and Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Extended-Spectrum β -Lactamase Producers in a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. diciembre de 2021;13(12):e20596. doi: 10.7759/cureus.20596.
9. Boulton AJM. Diabetic Foot Disease during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Mex)*. 22 de enero de 2021;57(2):97. doi: 10.3390/medicina57020097
10. Yunir E, Tarigan TJE, Iswati E, Sarumpaet A, Christabel EV, Widiyanti D, et al. Características de los pacientes con úlceras del pie diabético antes y durante la pandemia de COVID-19: lecciones aprendidas de un hospital nacional de referencia en Indonesia. *J Prim Care Community Health*. 1 de enero de 2022;13:21501319221089770. doi: 10.1177/21501319221089767
11. Crouzet J, Lavigne JP, Richard JL, Sotto A, Nîmes University Hospital Working Group on the Diabetic Foot (GP30). Diabetic foot infection: a critical review of recent randomized clinical trials on antibiotic therapy. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. septiembre de 2011;15(9):e601-610. doi: 10.1016/j.ijid.2011.05.003
12. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. junio de 2012;54(12):e132-173. doi: 10.1093/cid/cis346.
13. Vig S, Alchikhal T, Turner B. The foot attack: Where are the defence mechanisms? *Br J Diabetes*. 9 de junio de 2014;14(2):72-4. doi: 10.15277/bjdvd.2014.012
14. Carro GV, Saurral R, Salvador Sagüez F, Witman EL. Diabetic Foot Infections: Bacterial Isolates From the Centers and Hospitals of Latin American Countries. *Int J Low Extrem Wounds*. 1 de diciembre de 2020;1534734620976305. doi: 10.1177/1534734620976305

ARTÍCULO ORIGINAL**Inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes: revisión sistémica****SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction with or without diabetes**Henry Mejía-Zambrano^{1,a}¹Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.^aEstudiante de Medicina Humana.**Resumen**

Objetivo: Determinar los beneficios de los inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes. **Métodos:** En esta revisión sistemática se incluyeron estudios experimentales, estudios de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida con o sin diabetes. Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recogidos en español e inglés. Las síntesis se centraron en el análisis cualitativo. La calidad de evidencia para cada desenlace se determinó según la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). **Resultados:** En lo general, los eventos primarios en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida del grupo de los inhibidores de SGLT-2 fueron menores respecto al grupo placebo (IR:0.65; IC del 95%: 0.64-0.80; p=0.40). Los resultados por muerte cardiovascular en el grupo de los inhibidores del SGLT-2 fueron menores respecto al grupo placebo (IR: 0.60; IC del 95%: 0.40-0.70; p=0.50). Los resultados adversos en los pacientes del grupo de los inhibidores del SGLT-2 fueron menores que el grupo placebo (37% vs 42%, respectivamente) de los diversos estudios. **Conclusión:** Los inhibidores del SGLT-2 mejoran las alteraciones cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y preservada, además reducen la morbilidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes.

Palabras clave: Inhibidores del SGLT-2, insuficiencia cardiaca (Fuente: DeCS BIREME).**Abstract**

Objective: To determine the benefits of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction with or without diabetes. **Methods:** This systematic review included experimental studies, studies of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. A formal narrative synthesis of the data collected in English and Spanish. The summaries focused on qualitative analysis. The quality of evidence for each outcome was determined according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology. **Results:** In general, the primary events in patients with heart failure with reduced ejection fraction of the SGLT-2 inhibitor group were lower compared to the placebo group (IR:0.65; 95% CI 0.64-0.80; p=0.40). Results from cardiovascular death in the SGLT-2 inhibitor group were lower than in the placebo group (IR: 0.60; 95% CI 0.40-0.70; p=0.50). Adverse outcomes in patients in the SGLT-2 inhibitor group were lower than the placebo group (37% vs 42%, respectively) from the various studies. **Conclusion:** SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular disorders, including heart failure with reduced and preserved ejection fraction, and also reduce cardiovascular morality in patients with or without diabetes.

Palabras clave: SGLT-2 Inhibitors, Heart Failure (Source: MeSH BIREME).

Citar como: Mejía-Zambrano H. Inhibidores del SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes: revisión sistémica. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 79-90. <https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1131>

Correspondencia a: Henry Mejía; henrymejiazambrano@gmail.com

Orcid: Mejía-Zambrano H.; <https://orcid.org/0000-0001-7325-7796>

Conflicto de interés: El autor niega conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado

Editor: Bernardo Dámaso, UNHEVAL

Recibido: 10 de julio de 2021
Aprobado: 17 de abril de 2022
En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

La pérdida de masa de miocárdica a causa del infarto agudo de miocardio sigue siendo la causa de insuficiencia cardiaca de con fracción de eyección reducida (HFrEF)⁽¹⁾. La pérdida de función contráctil conduce a la activación neuro humoral con expansión del volumen del líquido extracelular que no solo precita las manifestaciones congestivas de la insuficiencia cardiaca como edema y disnea, sino que también conduce a una remodelación cardiaca adversa con fibrosis e hipertrofia que exacerba aún más la extensión de la disfunción cardiaca⁽²⁾.

La reducción de hospitalización de los pacientes por insuficiencia cardiaca (HHF), fue un importante hallazgo en tres grandes ensayos de resultados cardiovasculares, EMPA-REG Outcome, CANVAS y DECLARE TIMI 18, que examinaron la seguridad y la eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), empagliflozina, canagliflozina y depagliflozina, respectivamente^(3,4,5). Recientemente, el ensayo DAPA HF demostró una reducción de la HHF y la muerte cardiovascular (CV), independiente del estado glucémico, lo que demuestra que estas clases de agentes no solo previenen la HHF, sino que pueden usarse como tratamiento verdadero para la insuficiencia cardiaca (IC)⁽⁶⁾. Estos estudios, sugieren que los inhibidores de SGLT2 previenen la insuficiencia cardiaca. Además, de las acciones diuréticas y hemodinámicas relacionadas de los inhibidores de SGLT2, también se propusieron efectos sobre el metabolismo miocárdico, los transportadores de iones, la fibrosis, las adipoquinas y la función vascular⁽⁷⁾. Estas acciones, junto con la preservación de la función renal, también beneficiaran a los pacientes con insuficiencia cardiaca establecida, incluido aquellos pacientes sin diabetes, en aquellos que no se probaron los inhibidores de SGLT2⁽⁸⁾.

En esta revisión sistemática, el objetivo se centra en el resumen de los resultados de los grandes ensayos clínicos de los inhibidores de SGLT2 y sus posibles mecanismos de beneficios en los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes mellitus.

Materiales y métodos

Este informe de revisión sistémica, se realizó conforme a los ítems de referencia para publicar protocolos de revisión sistémica y meta-análisis (PRISMA)⁽⁹⁾.

Criterios de elegibilidad

En esta revisión sistemática se incluyeron a) estudios experimentales; b) estudios de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida con o sin diabetes; c) estudios con texto disponible y d) se incluyeron estudios en el idioma inglés y español. Se excluyeron a) cartas al editor, resúmenes, documentos; b) estudios de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes que no tengan insuficiencia cardiaca sin fracción de eyección reducida con o sin diabetes; c) estudios sin datos confiables; d) fuentes duplicadas; e) estudios sin datos confiables y d) estudios distintos a los idiomas del español e inglés.

Búsqueda o estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura en Pub Med, MEDLINE y JAMA hasta el 24 de junio de 2021. El autor elaboró las estrategias de búsqueda, según las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas. Se empleó términos de búsqueda de vocabulario controlado para MEDLINE (MeSH), enlazados en término de texto para cada uno de los conceptos seleccionados mediante operadores booleanos: "SGLT-2 INHIBITORS", "HEART FAILURE", "TREATMET AND HEART FAILURE", "SGLT2 INHIBITORS AND HEART FAILURE". No se emplearon filtros de fecha ni restricción de formato del documento de búsqueda. Se realizaron estrategias de búsqueda, con la herramienta de búsqueda avanzada en la base de datos, antes de aprobar un consenso final de las estrategias de búsqueda. La estrategia de búsqueda completa está en el material suplementario de este informe de revisión. Se utilizó el programa de *Mendeley*, para la gestión referencias bibliográficas, y para la eliminación de artículos duplicados.

Selección de estudios y extracción de datos

La revisión fue realizada por el autor. Se recuperó los textos completos de los artículos para verificar la elegibilidad y verificar la lista de inclusión y exclusión. Se utilizó el programa Microsoft Excel para la extracción, almacenamiento y el análisis de datos. Se extrajo los siguientes datos: autor, referencia, país, población de estudio, características de la población, calidad del estudio, diseño de estudio, resultado del grupo intervención y control.

Síntesis de resultados

Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos recogidos, no se realizó una síntesis estadístico formal. Las

síntesis se centraron en el análisis cualitativo de las manifestaciones clínicas mencionadas, en cada uno de los países de los estudios publicados.

Evaluación de la calidad de estudio

La calidad de evidencia para cada desenlace se determinó según la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)⁽¹⁰⁾, que toma los siguientes criterios: diseño de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación y de tratarse de estudios observacionales se considera el tamaño del efecto, la gradiente dosis-respuesta y el efecto de dosis residual. De acuerdo a esta metodología, existen 4 niveles para la calificación de la evaluación de la calidad de evidencia y las referencias de este estudio de revisión (Tabla 1) y (Tabla 2).

Tabla 1
Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Interpretación de niveles de evidencia

Nivel de Evidencia GRADE	Características
Alta	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/ certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
Baja	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
Muy baja	Cualquier resultado estimado es muy incierto

Fuente: revisión bibliográfica.

Tabla 2
Perfil de Evidencia de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con IC y EFr con o sin DM

#Referencia del estudio	Diseño de estudio	Evaluación de certeza				Número de pacientes		Efecto	Certeza
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	ISGLT-2	Control	OR (IC 95%), p	
(6)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	muy serio	moderado	386/2373 (16.3%)	502/2371 (21.2%)	0.74 (0.65-0.85), p<0.001	Alta
(11)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	608/1222 (49.75%)	614/1222 (50.25%)	0.67 (0.52-0.82), p<0.001	Alta
(12)	Ensayo aleatorio	bajo	bajo	serio	moderado	171/1298 (13.2%)	231/1307 (17.7%)	0.73 (0.60-0.88)	Alta
(13)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	417/17160 (2.43%)	496/17160 (2.89%)	0.62 (0.45-0.86), p=0.046	Moderado
(14)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	1777/11691 (15.2%)	1807/10152 (17.8%)	0.84 (0.72-0.99), p=0.039	Moderada
(15)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	265/4687 (5.7%)	198/2333 (8.5%)	0.66 (0.55-0.79), p=0.7696	Moderada
(16)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	361/1863 (19.4%)	462/1867 (24.7%)	0.75 (0.65-0.86), p<0.001	Moderada
(17)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	2373/4744 (50.1%)	2371/4744 (49.9%)	0.76 (0.61-0.95), p=0.76	Moderada
(18)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	3635/4744 (76.6%)	1109/4744 (23.4%)	0.73 (0.63-0.85), p=0.67	Moderada
(19)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	162/768 (21%)	209/719 (15.4%)	0.70 (0.57-0.86), p=0.52	Moderada
(20)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	3635/4744 (76.6%)	1109/4744 (23.4%)	0.51 (0.28-0.94), p=0.03	Moderada
(21)	Ensayo aleatorio	bajo	moderado	serio	moderado	2700/6400 (26.6%)	4100/9700 (40.4%)	0.83 (0.55-1.55)	Moderada

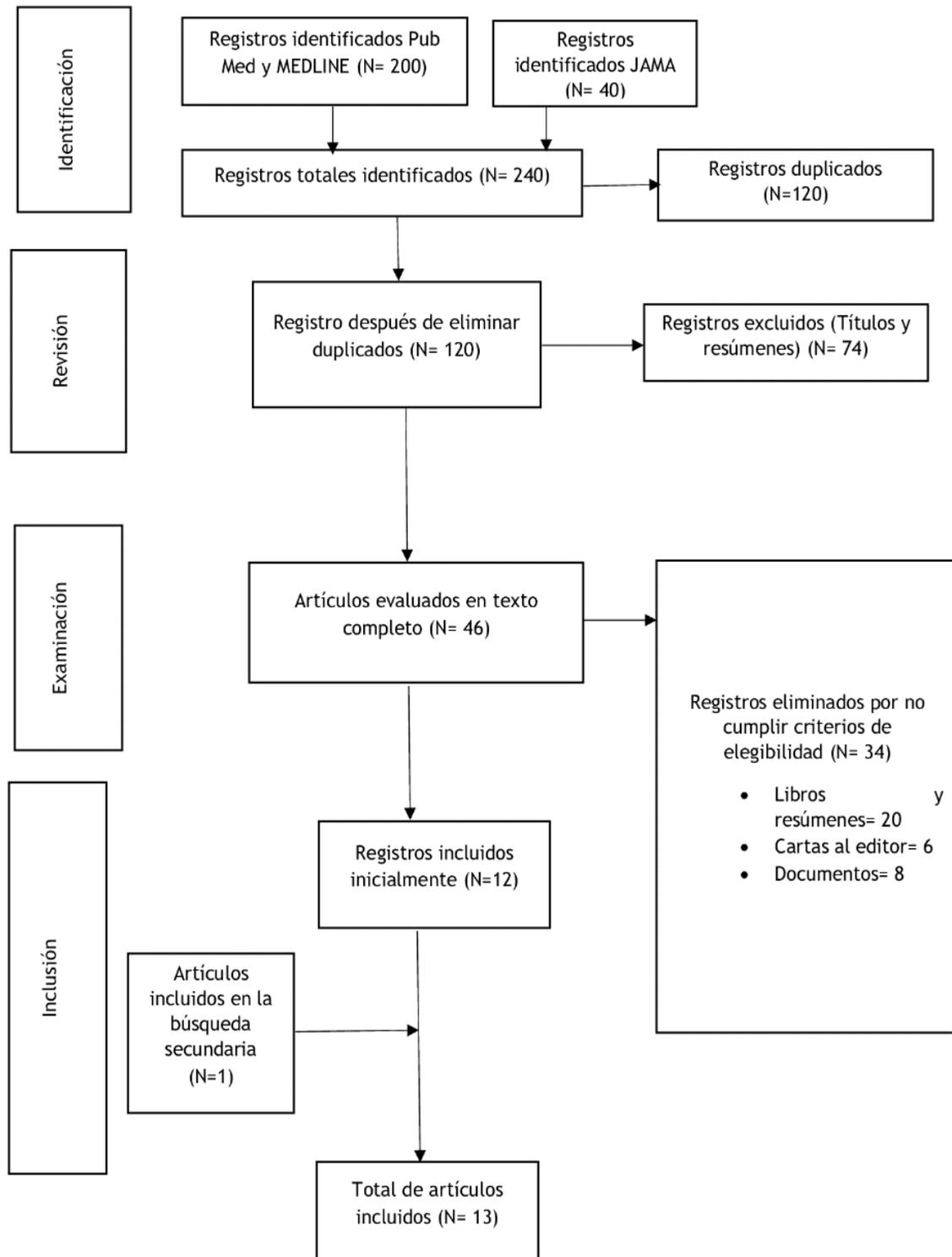
ISGLT-2: inhibidor del cotransportador de sodio glucosa 2, IC: insuficiencia cardiaca, EFr: fraccion de eyección reducida, DM: diabetes mellitus OR: odds Rattio, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, p= nivel de significancia

Resultados

Selección y características de los estudios

En la búsqueda inicial se identificó 240 resultados. Se eliminaron 120 resultados duplicados. Después de filtrar por títulos y resúmenes evaluamos 46 artículos en texto completo. Se registraron inicialmente 12 artículos que brindan información específica relacionada con los objetivos de este estudio. Además, se realizó una búsqueda secundaria de los 12 estudios incluidos inicialmente, de lo cual se incorporaron 1 estudios adicionales, resultando 13 estudios. Finalmente se adjuntaron 13 estudios experimentales, para su posterior análisis y 9 estudios sobre los comentarios para esta revisión (Figura 1).

Figura 1
Flujograma de selección de artículos de ISGLT-2



La mayoría de los artículos provienen de USA (4/12), Brazil (1/12), Polonia (1/12), Australia (2/112), Reino Unido (2/12), Canadá (1/12), España (1/12). El promedio de la población de este estudio fue de 7 050 pacientes. La mayoría fueron hombres y la edad promedio fue de 65 años, de los diferentes estudios (Tabla 03).

Resultados de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deteriorada con o sin diabetes (Tabla 3)

Bhatt D y et al⁽¹¹⁾, realizaron un ensayo multicéntrico, doble ciego, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron hospitalizados por empeoramiento de la IC y además de ser asignados al azar para recibir sotagliflozina o placebo. Un total de 1222 pacientes (608 al grupo de sotagliflozina y 614 del grupo placebo) que fueron seguidos en un intervalo de 9 meses. La edad media de los pacientes fue de 70 años; el 33.7 % fueron mujeres y el 66.3 % hombres. Además, encontraron que el 79 % de los pacientes tuvieron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos del 50 %. Los pacientes que cumplían con todos los criterios de elegibilidad y estabilidad fueron asignados al azar, ya sea antes o después de los 3 días posteriores al alta hospitalaria para recibir 200 mg de sotagliflozina una vez al día (con una dosis aumentar a 400 mg, dependiendo de los efectos secundarios) o placebo. La primera dosis de sotagliflozina o placebo se administró antes del alta en el 48.8 % y una mediana de 2 días después del alta en el 51.2 %. La tasa de eventos de punto final primario fue menor en el grupo de sotagliflozina que en el grupo placebo (51 frente a 76.3; RR: 0.67; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0.52-0.85; $p < 0.001$). La tasa de muerte por causas cardiovasculares fue de 10.6 en el grupo de sotagliflozina y de 12.5 en el grupo placebo (índice de riesgo, 0.84; IC del 95 %: 0.58-1.22), la tasa de muerte por cualquier causa de muerte fue de 13. La diarrea fue más común con sotagliflozina que con el placebo (6.1 % vs 3.4 %), al igual que la hipoglicemia grave (1.5 % frente a 0.3 %). El porcentaje de los pacientes con hipotensión fue similar en el grupo de sotagliflozina y el grupo de placebo (6.0 % y 4.6 %, respectivamente), al igual que el porcentaje con la lesión renal aguda (4.1 % y 4.4 %, respectivamente). Los beneficios de la sotagliflozina fueron consistentes en los subgrupos preespecificados de pacientes estratificados según el momento de la primera dosis.

McMurray J y et al⁽⁶⁾, realizaron un ensayo, controlado con placebo, asignación aleatoriamente a 4744 pacientes (76.6 % varones y 23.4 % mujeres) con IC de clase II, III o IV de la New York Heart Association (NYHA) y una fracción de eyección del 40 % menos para recibir dapagliflozina (en una dosis de 10 mg por día) o placebo, además de la terapia recomendada. La edad media de los pacientes que recibieron dapagliflozina fue de 66.2 ± 11 años y la edad media de los que recibieron placebo fue de 65.5 ± 10.8 años. Durante una mediana de 18.2 meses, el resultado primario se produjo en 386 de 2373 pacientes (16.3 %) en el grupo de dapagliflozina y en 502 de 2371 pacientes (21.2 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.74; IC del 95 %: 0.65-0.85; $p < 0.001$). Un primer episodio de IC que empeoró ocurrió en 273 pacientes (10.0 %) en el grupo de dapagliflozina y en 326 pacientes (13.7 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.70; IC del 95 %: 0.59-0.83). Los resultados de muerte por causas CV fueron de 227 pacientes (9.6 %) en el grupo de dapagliflozina y en 273 pacientes (11.5%) en el grupo placebo (índice de riesgo: 0.82; IC del 95 %: 0.69-0.98); 276 pacientes (11.6 %) y 329 pacientes (13.9 %), respectivamente, murieron por cualquier causa (índice de riesgo: 0.83; IC del 95 %: 0.71-0.97). Los hallazgos de los pacientes con diabetes mellitus fueron similares a los pacientes sin diabetes mellitus.

Petrie M y et al⁽¹²⁾, realizaron un ensayo aleatorizado de fase 3 realizado en 410 sitios de 20 países. Reclutaron a 4774 pacientes asignados al azar (la edad media fue de 66 años, 1109 (23 %) fueron mujeres; 2605 (55 %) pacientes sin diabetes mellitus) con IC con clasificación II a IV de la NYHA con una fracción de eyección menor o igual al 40 % y péptido natriurético pro B-tipo N-terminal elevado en plasma para recibir 10 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día; 4772 pacientes completaron el ensayo. Entre los pacientes sin diabetes mellitus, el resultado primario ocurrió en 171 de 1298 (13.2 %) en el grupo de dapagliflozina y 231 de 1307 (17.7 %) en el grupo de placebo (cociente de riesgo: 0.73; IC del 95 %: 0.60-0.88). En pacientes con diabetes mellitus, el resultado primario ocurrió en 215 de 1075 (20.0 %) en el grupo de dapagliflozina y 271 de 1064 (25.5 %) en el grupo de placebo (cociente de riesgo: 0.75; IC del 95 %: 0.63-0.90, $p < 0.80$). Entre los pacientes sin diabetes mellitus y un nivel de hemoglobina glucosilada inferior al 5.7 %, el resultado primario se produjo en 118 de 860 pacientes (12.1 %) en el grupo de dapagliflozina y 71 de 419 (16.9 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.67; IC del 95 %: 0.47-0.96). En pacientes con una hemoglobina glucosilada de al menos del 5.7 %, se produjo el resultado primario en 118 de 860 pacientes (13.7 %) en el grupo de dapagliflozina y 160 de 888 (18.0 %) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0.74; IC del 95 %: 0.59-0.94; $p < 0.72$). La depleción de volumen se informó como una complicación en el 7.3 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 6.1 % en el grupo placebo entre los pacientes sin diabetes; en el 7.8 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 7.8 % en el grupo placebo entre los pacientes con diabetes mellitus. Además, se notificó un evento adverso renal en el 4.8 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 6 % en el grupo placebo entre los pacientes sin diabetes y en el 8.5 % de los pacientes del grupo de dapagliflozina y el 8.7 % en el grupo placebo entre los pacientes con diabetes mellitus.

Kato E y et al⁽¹³⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego que compararon 10 mg de dapagliflozina con placebo en 17 160 pacientes (11 640 (67.83 %) varones y 5520 (32.17 %) mujeres, la edad

media fue de 64 años), con diabetes mellitus y alguna enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ASCVD) o múltiples factores de riesgo para ASCVD, con un seguimiento durante un periodo de 4 años. De la población estudiada, el 671 (3.9 %) tenían IC con fracción de eyección reducida ($FE < 45\%$) (HFrEF), 1316 (7.7 %) pacientes tenían IC sin fracción de eyección reducida conocida (FEr) y 15 173 (88.4 %) pacientes no tenían antecedentes de IC al inicio del estudio. El resultado primario fue que la dapagliflozina redujo más la muerte CV/HHF en pacientes con HFrEF (índice de riesgo (IR): 0.62; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0.45-0.86) que en aquellos sin HFrEF (IR: 0.88; IC del 95%: 0.76-1.02; $p=0.046$), en quienes el efecto del tratamiento con dapagliflozina fue similar en aquellos con IC sin FEr conocida (IR: 0.88; IC del 95%: 0.66-1.17) y aquellos sin insuficiencia cardiaca (IR: 0.88; IC del 95%: 0.74-1.03). Mientras, que la dapagliflozina redujo la HHF tanto en aquellos con HFrEF (IR: 0.64; IC de 95%: 0.43-0.95), como en aquellos sin HFrEF (IR: 0.76; IC del 95%: 0.62-0.92), redujo la muerte cardiovascular solo en pacientes con HFrEF (IR: 0.55; IC del 95%: 0.34-0.90) pero no en aquellos sin HFrEF (IR: 1.08; IC del 95%: 0.89-1.31; $p=0.012$). Asimismo, la dapagliflozina redujo la mortalidad por todas las causas en pacientes con HFrEF (IR: 0.59; IC del 95%: 0.40-0.88), pero no en aquellos sin HFrEF (IR: 0.97; IC del 95%: 0.86-1.10; $p=0.016$).

Furtado R y et al⁽¹⁴⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, donde a 17 160 pacientes (10 738 (62.6%) hombres y 6422 (37.4%) mujeres, la edad media fue de 63 años) con diabetes mellitus y ASCVD ($n=6974$) o múltiples factores de riesgo ($n=10\,186$) para dapagliflozina versus placebo. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus recibieron 10 mg de dapagliflozina por día o placebo equivalente, según la presencia de ASCVD o factores de riesgo múltiple (MRF), además de la terapia medica estándar para la diabetes mellitus tipo 2 y concomitantes enfermedades. Los dos puntos finales primarios compuestos por MACE (muertes cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular isquémico) y el compuesto de muerte CV u HHF. Los pacientes con infarto miocardio (IM) ($n=358$) formaron un sub grupo de interés preespecificado. En pacientes con IM previo, la dapagliflozina redujo el riesgo relativo de MACE en un 16% y el riesgo absoluto en un 2.6% (15.2% frente a 17.8%, IR: 0.84; IC del 95%: 0.72-0.99; $p=0.039$), mientras que no hubo efecto en pacientes sin IM previo (7.1% frente a 7.1%; IR: 1.0; IC del 95%: 0.88-1.13; $p=0.97$), incluso en pacientes con ASCVD, pero sin antecedentes de IM (12.6% frente a 12.8%; IR: 0.98; IC del 95%: 0.81-1.19). Parecía haber un mayor beneficio para MACE dentro de los dos años posteriores al último evento agudo ($p=0.007$). Las reducciones de riesgo relativo de muerte CV/HHF fueron más similares.

Fitchett D y et al⁽¹⁵⁾, realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego, en 7020 pacientes (3 287 (72.05%) varones y 1 279 (27.95%) mujeres, la edad media fue de 63 años) con IM o accidente cerebrovascular previo que fueron asignado es dos grupos; la empagliflozina (10 mg por día) y placebo. Los resultados de las muertes por causa CV en el grupo de empagliflozina fue menor que el grupo placebo (172/4687 (3.7%) vs 137/2333 (5.9%); IR: 0.62; IC del 95%: 0.49-0.77; $p=0.6182$). Los pacientes hospitalizados por IC del grupo empagliflozina fueron significativamente menores que los pacientes del grupo placebo (126/4687 (2.7%) vs 95/2333 (4.1%); IR: 0.65; IC del 95%: 0.50-0.85; $p=0.5610$) y en todos los pacientes hospitalizados por IC o muerte CV en los grupos de empagliflozina y placebo, respectivamente fueron los siguientes: 265/4687 (5.7%) vs 198/2333 (8.5%); IR: 0.66; IC del 95%: 0.55-0.79; $p=0.7696$.

Packer M y et al⁽¹⁶⁾, realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego, donde asignaron a 3 730 pacientes (2 837 (76.05%) varones y 893 (23.95%) mujeres, la edad media fue de 67 años) con IC de clase II, III o IV y una fracción de eyección del 40% o menos para recibir empagliflozina (10 mg por día) o placebo. El resultado primario fue una combinación de muerte CV u HHF. Durante una mediana de 16 meses, se produjo un evento de resultado primario en 361/1863 (19.4%) pacientes en el grupo de empagliflozina y en 462/1867 (24.7%) pacientes en el grupo placebo (Índice de muerte CV u HHF: 0.75; IC del 95%: 0.65-0.86; $p<0.001$). El número total de hospitalización por IC fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (388/1863 (20.8%) vs 553/1867 (29.6%); IR: 0.75; IC del 95%: 0.58-0.85; $p<0.001$).

Martinez F y et al⁽¹⁷⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, donde reclutaron a 4 744 pacientes (3 635 (76.6%) varones y 1 109 (23.4%) mujeres, la edad media fue de 66.3 años) con HFrEF según la edad. Fueron elegibles pacientes en clase funcional II o superior de la NYHA con una EFr del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ y una elevación moderada de NT-proBNP (péptido natriurético N-terminal pro-tipo B), donde recibieron 10 mg de empagliflozina o placebo. El resultado primario fue la combinación entre la HHF o visita urgente por IC o muerte CV, lo que ocurriera primero. Las categorías de los resultados clínicos de acuerdo a la edad por muerte CV u HHF o visita urgente por IC fueron: Los menores de 55 años (635 pacientes), del grupo empagliflozina fue menor del grupo placebo (52 (15.3%) vs 53 (17.9%); IR: 0.87; IC del 95%: 0.60-1.28; $p=0.49$); los de 55 a 64 años (1242 pacientes) los resultados fueron menor del grupo de empagliflozina del grupo placebo (96 (15.7%) vs 131 (20.8%); IR: 0.71; IC del 95%: 0.55-0.93; $p=0.012$); los de 65-74 años (1717 pacientes) del grupo intervención fue menor que el grupo placebo (135 (16.3%) vs 184 (20.7%); IR: 0.76; IC del 95%: 0.61-0.95; $p=0.015$) y los mayores de 75 años del grupo de empagliflozina fue menor del grupo placebo (103 (17.4%) vs 134 (24%); IR: 0.68; IC del 95%: 0.53-0.88; $p=0.003$).

Butt J y et al⁽¹⁸⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego con 4 744 pacientes con HFrEF, de

las cuales 1 109 (23.4%) eran mujeres y la edad media fue de 66 años. Fueron elegibles los pacientes con clase funcional II a IV de la NYHA con una EFr del 40% o menos, donde adicionalmente recibieron 10 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día al tratamiento recomendado por las guías. El resultado primario fue la combinación de un episodio de empeoramiento de la IC (HHF o visita urgente por IC que requiere tratamiento intravenoso) o muerte CV. En comparación con el placebo, la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de los episodios de IC o muerte CV en un grado similar tanto en hombres como mujeres: (IR: 0.73; IC del 95%: 0.63-0.85) y (IR: 0.79; IC del 95%: 0.59-1.06), respectivamente; $p=0.67$. Con la dapagliflozina se observaron beneficios consistentes para los componentes del resultado primario y la mortalidad por todas las causas. En comparación con el placebo, la dapagliflozina aumento la proporción de pacientes con una mejoría significativa de los síntomas y disminuyo la proporción con empeoramiento de los síntomas, independientemente del sexo. La interrupción del fármaco del estudio y los eventos adversos graves no fueron más frecuentes en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo en ambos sexos.

Kosiborod M y et al⁽¹⁹⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, llamado DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcome in Heart Failure), donde reclutaron a un total de 4 443 pacientes (3 452 (77.7%) varones y 991 (22.3%) mujeres, la edad media fue de 66.3 años) con HFrEF. Fueron elegibles los pacientes con clase funcional \geq II según la clasificación de la NYHA, con una EFr del ventrículo izquierdo a \leq 40%, adicionalmente se dieron 10 mg de dapagliflozina o placebo una vez al día. El resultado primario en el ensayo DAPA-HF fue la combinación de un episodio de empeoramiento de la IC (HHF o visita urgente por IC) o muerte CV. Los resultados de muerte CV, HHF o visita urgente por IC de acuerdo a la edad de los pacientes fueron los siguientes: Los resultados de menores de 65.6 años (1 487 pacientes) del grupo dapagliflozina fue menor del grupo placebo ($p=0.52$); (162/768 (21%) vs 209/719 (29%); IR: 0.70; IC del 95%: 0.57-0.86); los de 65.7 a 87.5 años (1 564 pacientes) del grupo intervención fueron menores del grupo placebo (119/773 (15.4%) vs 152/791 (19.2%); IR: 0.77; IC del 95%: 0.61-0.98) y los mayores de 87.5 años (1 392 pacientes) del grupo dapagliflozina fueron menores los resultados que el grupo placebo (73/693 (10.5%) vs 116/699 (16.6%); IR: 0.62; IC del 95%: 0.46-0.83).

Berg D y et al⁽²⁰⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego con 4 744 pacientes (1 109 mujeres (23.4%), la edad media fue de 63 años) con HFrEF crónica. El estudio inscribió a pacientes en las clases II a IV de la NYHA y con una EFr ventricular izquierda del 40% o menos, la mediana de seguimiento fue de 18.2 meses. El resultado primario fue la muerte CV o empeoramiento de la IC. La reducción en el resultado primario con dapagliflozina fue rápidamente evidente, con un beneficio estadísticamente significativo sostenido a los 28 días después de la aleatorización (IR: 0.51; IC del 95%: 0.28-0.94; $p=0.03$). Un total de 2 251 (47.4%) pacientes habían sido previamente hospitalizados por IC y 1 301 (27.4%), siendo hospitalizados en los 12 meses anteriores a la inscripción. Además, la dapagliflozina redujo el riesgo relativo del resultado primario en un 16% (IR: 0.84; IC del 95%: 0.69-1.01). En consecuencia, los pacientes con una hospitalización por IC más reciente tendieron a experimentar mayores reducciones del riesgo absoluto con dapagliflozina a los 2 años (IR: 0.021; IC del 95%: -0.019 a -0.061).

Figtree G y et al⁽²¹⁾, realizaron un ensayo control aleatorizado y doble ciego en 10 142 pacientes (6 511 (64.2%) varones y 3 631 (35.8%) mujeres, la edad media fue de 63.3 años) en el programa CANVAS (Canagliflozin cardiovascular Assessment Study) con HFrEF. El tiempo medio de seguimiento fue de 188.2 semanas. Adicionalmente, se dieron 10 mg de canagliflozina una vez al día. Los eventos de todos los pacientes con muerte fatal u hospitalización por IC del grupo canagliflozina fueron menores del grupo placebo (6.4 vs 9.7; IR: 0.83; IC del 95%: 0.55-0.89); los pacientes con HFrEF del grupo canagliflozina fue significativamente menor del grupo placebo (2.7 vs 4.1; IR: 0.69; IC del 95%: 0.48-1.00).

Li J y et al⁽²²⁾, realizaron un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego de los efectos de la canagliflozina sobre los biomarcadores en los pacientes con IC con diabetes mellitus tipo 2. Se identifico que los cambios tempranos después de la aleatorización en los niveles de 3 biomarcadores (relación albumina urinaria: creatinina, bicarbonato sérico y urato sérico) median el efecto de la canagliflozina en la IC. Niveles promedio post-aleatorización de 14 biomarcadores (presión arterial sistólica, lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad, colesterol total, cociente albumina urinaria: creatinina, peso, índice de masa corporal, aminotransferasas, hematocrito, concentración de hemoglobina, albumina sérica, concentración de eritrocitos, bicarbonato sérico y urato sérico) se indentificaron como mediadores significativos. Los 3 biomarcadores con mayor efecto mediador fueron la concentración de eritrocitos (45%), la concentración de hemoglobina (43%) y el urato sérico (40%) en el grupo de canagliflozina.

Tabla 3
Resultados de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con IC y EFr con o sin diabetes

Autor y Año/País	Diseño	Población	Características de la población	Intervención	Comparación	Resultados
Bhatt D y et al, 2021/ EE.UU. ⁽¹¹⁾	Ensayo multicéntrico, aleatorio, abierto y controlado	1222 pacientes 608 del grupo sotagliflozina 614 del grupo placebo	Pacientes con DM2 hospitalizados por IC 37% fueron mujeres 66.3% fueron hombres La edad me fue de 70 años	200 mg de sotagliflozina una vez al día por 9 meses	Grupo placebo o atención estándar	La tasa de eventos de punto final primario fue menor en el grupo sotagliflozina que el grupo placebo (51 vs 76.3; IR: 0.67; IC 95%: 0.52-0.85). La tasa de muerte CV fue de 10.6 del grupo sotagliflozina y de 12.5 del grupo placebo. La diarrea fue común en el grupo sotagliflozina que el grupo placebo (6.1% vs 3.4%) e igual que la hipoglicemia (1.5% vs 0.3%). Los pacientes con hipotensión arterial fue similar en ambos grupos (6% vs 4.6%) y la lesión renal fue menor en el grupo sotagliflozina del grupo placebo (4.1% vs 4.4%)
McMurray J y et, 2019/ EE.UU. ⁽⁶⁾	Ensayo clínico aleatorizado y abierto	4 744 pacientes 386 del grupo dapagliflozina 502 del grupo placebo	Pacientes con IC clase II-IV de la NYHA 76.6% varones 23.4% mujeres La edad media fue de 66.2 ± 11 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo placebo	Los resultados de muerte por causa C fue de 227 (9.7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 273 (11.5% del grupo placebo (IR: 0.82; IC 95%: 0.69-0.98); 276 (11.6%) pacientes y 329 (13.9%) pacientes murieron por cualquier causa (IR: 0.83; IC 95%: 0.7-0.97). Los hallazgos de los pacientes con DM fueron similares a los paciente sin DM.
Petrie M, et al. 2020/ Reino Unido ⁽¹²⁾	Ensayo clínico, abierto y no aleatorizado	4 744 pacientes 171 del grupo dapagliflozina 231 del grupo placebo	Pacientes con IC clase II-IV de la NYHA y Efr<40% 77% varones 23 mujeres La eda media fue de 66 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo control	Entre los pacientes sin diabetes mellitus, el resultado primario ocurrió en 171 pacientes del grupo dapagliflozina y 231 del grupo placebo. En pacientes con DM, el resultado primario ocurrió en 215 pacientes en el grupo dapagliflozina y 271 pacientes en el grupo placebo (IR: 0.75; IC 95%: 0.63-0.90; p<0.80). En pacientes con una hemoglobina glucosilada de al menos del 5.7%, se produjo el resultado primario de 118 pacientes del grupo dapagliflozina y 888 pacientes del grupo placebo. Se notifico IRA en 4.8% pacientes del grupo dapagliflozina y 6% del grupo placebo en pacientes sin diabetes.
Kato E, et al. 2019/ EE.UU. ⁽¹³⁾	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado	17 160 pacientes 471 del grupo dapagliflozina 496 del grupo placebo	Pacientes con DM y ASCVD 67.83% varones 32.17% mujeres La edad media fue de 64 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo placebo	El resultado primario fue que la dapagliflozina redujo mas la muerte CV/HHF en pacientes con HFrEF (IR: 0.62; IC 95%: 0.45-0.86) que en aquellos sin HFrEF (IR: 0.88; IC 95%: 0.76-1.02); en quienes el efecto del tratamiento con dapagliflozina fue similar en aquellos con IC sin FEr conocida (IR: 0.88; IC 95%: 0.66-1.17) y aquellos sin IC (IR: 0.88; IC 95%: 0.74-1.03)
Furtado R, et al. 2019/ España ⁽¹⁴⁾	Ensayo abierto, aleatorizado por conglomerados	17 160 pacientes 1 777 del grupo dapagliflozina 1 807 del grupo placebo	Pacientes con DM y enfermedad CV aterosclerótica establecida 62.6% varones 37.4% mujeres La edad media fue de 63 años	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Grupo placebo	La dapagliflozina redujo el riesgo relativo de MACE en un 16% y el riesgo absoluto en un 2.6% (15.2% vs 17.8%; IR: 0.84; IC 95%: 0.72-0.99; p=0.039) mientras que no hubo en pacientes sin IM previo (7.1% vs 7.1%; IR: 1.0; IC 95%: 0.88-1.13; p=0.97), incluso en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida pero sin antecedentes de IM (12.6% vs 12.8%; IR: 0.98; IC 95%: 0.81-1.19). Las reducciones de riesgo relativo de muerte CV/HHF fueron más similares.

<p>Fitchett D, et al. 2019/ Canada⁽¹⁵⁾</p>	<p>Ensayo abierto, controlado y aleatorizado.</p>	<p>7 020 pacientes 265 del grupo empagliflozina 198 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IM y accidentes cerebrovasculares 72.05% varones 27.95% mujeres La edad media fue de 63 años</p>	<p>10 mg de dapagliflozina una vez al día</p>	<p>Grupo placebo</p>	<p>Los resultados de las muertes por causa CV en el grupo de empagliflozina fue menor del grupo placebo (3.7% vs 5.9%; IR: 0.62; IC 95%: 0.49-0.77; p=0.6182). Los pacientes hospitalizados por IC del grupo empagliflozina fueron significativamente menores que los pacientes del grupo placebo (2.7% vs 4.1%; IR: 0.65; IC 95%: 0.50-0.85; p=0.5610).</p>
<p>Packer M, et al. 2020/ Reino Unido⁽¹⁶⁾</p>	<p>Ensayo aleatorio multicéntrico, ciego y controlado</p>	<p>3 730 pacientes 361 del grupo empagliflozina 462 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA y EFr <40% 76.05% varones 23.95% mujeres La edad media fue de 67 años</p>	<p>10 mg de empagliflozina una vez al día</p>	<p>Grupo placebo</p>	<p>Durante una media de 9 meses, se produjo un evento de resultado primario en 19.4% pacientes del grupo empagliflozina y 24.7% pacientes del grupo placebo (Índice de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca: 0.75; IC 95%: 0.65-0.86; p<0.001). El número total de hospitalizaciones por IC fue menor en el grupo de empagliflozina que del grupo placebo (20.8% vs 29.6%; IR: 0.75; IC 95%: 0.58-0.85; p<0.001)</p>
<p>Martinez Fy et al. 2020/ Brazil⁽¹⁷⁾</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado</p>	<p>4 744 pacientes 2373 del grupo empagliflozina 2371 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC y Efr<40% 76.6% varones 23.4% mujeres La edad media fue de 66.3 años</p>	<p>10 mg de empagliflozina una vez al día</p>	<p>Placebo</p>	<p>Los resultados primarios en los menores de 55 años, del grupo empagliflozina fue menor del grupo placebo (15.3% vs 17.9%; IR: 0.87; IC 95%: 0.60-1.28; p=0.49) y los mayores de 75 años del grupo empagliflozina fue menor que el grupo placebo (17.4% vs 24%; IR: 0.68; IC 95%: 0.53-0.88; p=0.003). Los eventos adversos graves (anemia, neutropenia, leucopenia, IM, hipertiroidismo, trastornos gastrointestinales, etc) del grupo empagliflozina fue menor del grupo placebo (37.80% vs 41.98%) y la mortalidad por cualquier causa del grupo empagliflozina fue menor respecto al grupo placebo (12.8% vs 14.06%)</p>
<p>Butt y et al. 2021/ Polonia⁽¹⁸⁾</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y abierto</p>	<p>4 744 pacientes 3 635 del grupo dapagliflozina 1 109 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC y Efr<40% 76.6% varones 23.4% mujeres La edad media fue de 66 años</p>	<p>10 mg de dapagliflozina una vez al día</p>	<p>Placebo</p>	<p>El resultado primario fue la combinación de un episodio de la IC (hospitalización por IC o visita urgente por IC que requiere tratamiento intravenoso) o muerte cardiovascular. En comparación con el placebo, la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de los episodios de IC o muerte CV en un grado similar tanto en hombres como en mujeres (IR: 0.73; IC 95%: 0.63-0.85) y (IR: 0.75; IC 95%: 0.59-1.06), respectivamente. Con la dapagliflozina se evidencian buenos resultados en la mortalidad por todas las causas y la dapagliflozina aumento la proporción de pacientes con una mejoría significativa de los síntomas y disminuyó la proporción con empeoramiento de los síntomas, independiente del sexo.</p>
<p>Kosiborod M y et al. 2020/ Australia⁽¹⁹⁾</p>	<p>Estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico</p>	<p>4 443 pacientes 162 del grupo dapagliflozina 209 del grupo placebo</p>	<p>Pacientes con IC y Efr <40% 77.7% varones 22.3% mujeres La edad media fue de 66.3 años</p>	<p>10 mg de dapagliflozina una vez al día</p>	<p>Atención con placebo</p>	<p>Los resultados primarios de los menores de 65.6 años del grupo dapagliflozina fue menor del grupo placebo (21% vs 29%; IR: 0.70; IC 95%: 0.57-0.86) y los mayores de 87 años del grupo dapagliflozina fue menor del grupo placebo (10.5% vs 16.6%; IR: 0.62; IC 95%: 0.46-0.83)</p>

Berg D, et al. 2021/ EE.UU. ⁽²⁰⁾	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado	4 744 pacientes 3 635 del grupo dapagliflozina 1 109 del grupo placebo	Pacientes con IC 3 635 varones 1 109 mujeres	10 mg de dapagliflozina una vez al día	Placebo	Los resultados primarios por dapagliflozina fue rapidamente evidente, con un beneficio estadisticamente significativo a los 28 dias despues de la aleatorizacion (IR: 0.51; IC 95%: 0.28-0.94; p=0.03). Un total de 2 251 (47.4%) pacientes habian sido previamente hospitalizados por IC y 1 301 (27.4%) siendo hospitalizados en los 12 meses anteriores a la inscripcion. Además, la dapagliflozina redujo el riesgo relativo del resultado primario en un 16% (IR: 0.84; IC 95%: 0.69-1.01).
Figtree y et al. 2019/ Australia ⁽²¹⁾	Ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta	1 0142 pacientes 2 700 del grupo canagliflozina 4 100 del grupo placebo	Pacientes con IC 64.2% varones 35.8% mujeres	10 mg de canagliflozina una vez al día	Placebo	Los eventos de todos los pacientes con muerte fatal u hospitalizacion por IC del grupo canagliflozina fue menores del grupo placebo (6.4 vs 9.7; IR: 0.83; IC 95%: 0.55-0.89) y los pacientes con IC y EFr del grupo canagliflozina fue significativamente menor del grupo placebo (2.7 vs 4.1; IR: 0.69; IC 95%: 0.48-1.0)

SGLT-2: cotransportador sodio glucosa 2, IC: insuficiencia cardiaca, EFr: fracción de eyeccion reducida, DM: diabetes mellitus, CV: cardiovascular, NYHA: New York Heart Association, IM: infarto miocardio, ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerotica establecida, IRA: insuficiencia renal aguda, HFrEF: insuficiencia cardiaca con fraccion de eyeccion reducida, FEr: fraccion de eyeccion reducida, HHF: hospitalizacion por insuficiencia cardiaca, MACE: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, IR: indice de riesgo, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, p: nivel de significancia V.O: vía oral, E.V: vía endovenosa.

Discusión

En esta revisión sistemática se analizó los efectos de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con IC con o sin diabetes de varios artículos experimentales. Los resultados de la tasa de eventos primarios de este estudio (pacientes HHF o muerte CV) del grupo sotagliflozina fueron menores que los del grupo placebo; así mismo, en otros ensayos clínicos, Bhatt y et al⁽¹¹⁾, Petrie M y et al⁽¹²⁾ y Berg D y et al⁽²⁰⁾, obtuvieron resultados positivos y disminuyeron el riesgo del evento primario del grupo de algún inhibidor del SGLT-2 sobre el grupo placebo, en sus respectivos ensayos. Los resultados de estudio sobre tasa de muertes CV en pacientes con o sin diabetes del grupo de los inhibidores del SGLT2 fueron menores que los del grupo placebo; los estudios McMurray J y et al⁽⁶⁾ y Fitchett D y et al⁽¹⁵⁾ demostraron que los resultados de la tasa de muerte CV en pacientes con IC y diabetes fueron menores que los del grupo placebo (9.7% vs 11.5%, respectivamente).

Los resultados de este estudio, respecto a los grupos de edad de los pacientes con IC, fueron positivos y de menor riesgo que los del grupo placebo. De igual forma se corrobora con el estudio de Kosiborod y et al⁽¹⁹⁾, donde concluyen que los que los pacientes con HFrEF, menores de 65 años y mayores de 87 años tuvieron resultados positivos y de menor riesgo que del grupo placebo. Además, los resultados de este estudio, se encontró que los pacientes con diabetes mellitus, IM y ASCVD del grupo dapagliflozina redujeron el riesgo de MACE en comparación del grupo placebo. Igualmente, los estudios de Furtado R y et al⁽¹⁴⁾, demostraron de los resultados sobre pacientes con MACE del grupo dapagliflozina fueron menores en comparación que el grupo placebo.

En este estudio se observó que los inhibidores del SGLT-2 redujo la muerte CV en aquellos pacientes con HFrEF a comparación de los pacientes que no padecen HFrEF. Es así, en el estudio realizado por Kato E y et al⁽¹³⁾ donde encontraron que la dapagliflozina redujo más la muerte CV en pacientes con HFrEF que en aquellos pacientes sin HFrEF. Además, se observo en este estudio, que los eventos adversos fueron mayores en el grupo placebo respecto a los inhibidores del SGLT-2. Martinez F y et al⁽¹⁷⁾ observaron que los pacientes que recibieron el placebo, mostraron reacciones adversas (anemia, neutropenia febril, IM, trastornos gastrointestinales, etc), respecto al grupo empagliflozina, (37.80 vs 41.98%, respectivamente).

Limitaciones del estudio

En primer lugar, esta revisión sistemática se realizó bajo el supuesto de que las características iniciales de los pacientes en los ensayos incluidos eran suficientemente similares. Las discrepancias en las características de los pacientes y la terapia de base posiblemente podrían haber contribuido a la heterogeneidad clínica; sin embargo, en este estudio se observó una alta heterogeneidad estadística. En segundo lugar, solo 9 ensayos se diseñaron para evaluar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de SGLT-2, el resto evaluó la seguridad cardiovascular como resultado secundario y la tercera limitación, fue la baja disponibilidad de textos de los ensayos controlados aleatorizados por parte de las revistas.

Conclusión

Los inhibidores del SGLT-2 mejoran las alteraciones cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada, además reducen la morbilidad cardiovascular en pacientes con o sin diabetes.

Contribución de los autores

El autor Henry Mejía-Zambrano, participo en: concepción de la idea del manuscrito, análisis del estudio, redacción del primer borrador del artículo, metodología, recolección de datos, edición crítica del artículo, aceptación del contenido final del artículo y aprobación de la versión final para publicación.

Referencias bibliográficas

1. Hill J, Olson E. Plasticidad cardíaca. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [citado el 19 de junio del 2021]; 358: 1370-1380. doi: 10.1056/NEJMra072139.
2. Connelly KA, Zhang Y, Desjardins JF y col. Los efectos independientes de la carga de la empagliflozina contribuyen a mejorar la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca experimental con fracción de eyección reducida. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020 [citado el 19 de junio del 2021]; 19 (1): 13. Disponible: doi: 10.1186/s12933-020-0994-y.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado el 19 de junio del 2021]; 377(7): 644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado el 19 de junio del 2021]; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
5. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 380(4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
6. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
7. Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* [Internet]. 2018 [citado el 19 de junio del 2021]; 61: 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
8. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, Kyungah I, Erica L, Marc P, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 393:31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
9. PRISMA. Informe transparente PRISMA de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis [Internet]. OTTWA: PRISMA; 2015 [citado el 19 de junio del 2021] Disponible en: <http://www.prisma-statement.org>
10. Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de evidencia y la fuerza de recomendaciones. *Rev Med Chile* [Internet]. 2014 [citado el 19 de junio del 2021]; 142: 630-635 Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n5/art12.pdf>.
11. Bhatt D, Szarek M, Steg P, Cannon C, Leiter L, McGuire D, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado el 19 de junio del 2021]; 384(2): 117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
12. Petrie M, Verma S, Docherty K, Inzucchi S, Anand I, Böhlhávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and Without Diabetes. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2020 [citado el 19 de junio del 2021]; 323(14): 1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906.
13. Kato E, Silverman M, Mosenzon O, Zelniker T, Cahn A, Furtado R, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 139(22): 2528-2536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

14. Furtado R, Bonaca M, Raz I, Zelniker T, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction: Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio del 2021]; 139(22): 2516-2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
15. Fitchett D, Inzucchi S, Cannon C, McGuire D, Scirica B, Johansen O, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado el 20 de junio del 2021]; 139(11): 1384-1395. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
16. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock S, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio del 2021]; 383(15): 1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
17. Martinez F, Serenelli M, Nicolau J, Petrie M, Chiang C, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights from DAPA-HF. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio del 2021]; 141(2): 100-111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
18. Butt J, Docherty K, Petrie M, Schou M, Kosiborod M, O'Meara E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2021 [citado 20 de junio del 2021]; 6(6): 678-689. doi:10.1001/jamacardio.2021.0379.
19. Kosiborod M, Jhund P, Docherty K, Diez M, Petrie M, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 20 de junio del 2021]; 141(2): 90-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
20. Berg D, Jhund P, Docherty K, Murphy S, Verma S, Inzucchi S, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2021 [citado 21 de junio del 2021]; 6(5): 499-507. doi:10.1001/jamacardio.2020.7585.
21. Figtree G, Rådholm K, Barrett T, Perkovic V, Mahaffey K, De Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* [Internet]. 2019 [citado 21 de junio del 2021]; 139(22): 2591-2593. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057.
22. Li J, Woodward M, Perkovic V, Figtree G, Heerspink H, Mahaffey K, et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC: Heart Failure* [Internet]. 2020 [citado 21 de junio del 2021]; 8(1): 57-66. doi: 10.1016/j.jchf.2019.08.004.

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del Cobas® Taqman® Ct Test, v2.0 para la detección de cepas de *Chlamydia Trachomatis* circulantes en México**Utility of the Cobas® Taqman® Ct Test, v2.0 for the detection of circulating strains of *Chlamydia Trachomatis* in Mexico****Marcela López-Hurtado¹, Verónica R. Flores-Salazar¹, Rodrigo Gutiérrez-Trujillo¹, Marcos R. Escobedo-Guerra¹, Fernando M. Guerra-Infante^{1,2}**¹Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes, Ciudad de México, México.²Departamento de Microbiología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Col. Casco de Santo Tomás, Ciudad de México, México.**Resumen**

Objetivo: Evaluar la utilidad de la prueba de qPCR de COBAS® TaqMan® *Chlamydia trachomatis* (CT) para la detección de cepas circulantes en México. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo y transversal. Se analizaron 413 muestras endocervicales por el sistema COBAS® de pacientes con infertilidad, con el diagnóstico de *C. trachomatis*. que acudieron a la Clínica ETS del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en la Ciudad de México. Las muestras positivas también analizaron por el sistema Abbot Real-time CT / NG, y por PCR de punto final para la detección de plásmido. Las variables de estudio fueron: Infertilidad, diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*, infección por *Chlamydia* y otras variables. Para determinar la asociación entre la infección por CT y los datos clínicos se utilizó la prueba no paramétrica exacta de Fisher. Un valor $p < 0.05$ fue considerado como significativo. **Resultados:** De las 413 muestras, 276 pacientes femeninas con infertilidad primaria y 137 de infertilidad secundaria, con edades de 20 a 42 años. La principal causa de infertilidad primaria fue factor endocrino-ovárico y de infertilidad secundaria fue el factor tuboperitoneal. De 22 muestras fueron positivas, una asociación significativa entre la infertilidad por factor tubárico y la infección por *C. trachomatis* (RR = 2,47 IC95% 1,1-5,5, $p < 0,05$) fue demostrada por la prueba COBAS® TaqMan® CT. De éstas solo 5 fueron identificadas por el sistema Abbott ($p < 0.011$). **Conclusión:** El sistema de COBAS® TaqMan® CT de Roche Molecular Diagnostic mostró mayor utilidad para identificar las cepas de CT que están circulando en México.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*, variantes génicas de *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia* sin plásmido, infertilidad por factor tubárico (Fuente: DeCS BIREME)..

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the usefulness of the qPCR de COBAS® TaqMan® CT test to detect circulating strains in Mexico. **Materials and Methods:** Descriptive and transversal study. We analyzed 413 endocervical cases for the COBAS® system of patients with infertility, with the diagnosis of *C. trachomatis*. that acudieron has the Clínica ETS del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) in the Ciudad de México. Las muestras positivas también analizaron por el sistema Abbot Real-time CT / NG, y por PCR de punto final para la detección de plásmido. Las variables de estudio fueron: Infertilidad, diagnóstico de *Chlamydia trachomatis*, infección por *Chlamydia* y otras variables. To determine the association between CT infection and clinical data, Fisher's no parametric exact test was used. A value $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** Of the 413 deaths, 276 female patients with primary infertility and 137 with secondary infertility, they ranged from 20 to 42 years. The main cause of primary infertility is endocrine-ovarian factor and secondary infertility is tuboperitoneal factor. Of 22 positive cases, a significant association between infertility by tubárico factor and infection by *C. trachomatis* (RR = 2.47 95% CI 1.1-5.5, $p < 0.05$) was demonstrated by COBAS prueba ® TaqMan® CT. De éstas solo 5 fueron identificadas por el sistema Abbott ($p < 0.011$). **Conclusion.** El sistema de COBAS® TaqMan® CT de Roche Molecular Diagnostic mostró mayor utilidad para identificar las cepas de CT que están circulando en México. **Conclusion:** The COBAS® TaqMan® CT test from Roche Molecular Diagnostic showed more utility in identifying the CT strains that circulate in Mexico.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, Diagnosis of *Chlamydia trachomatis*, Mexican variant of *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia* with cryptic plasmid deletion, plasmid-free *Chlamydia*, tubal factor infertility (Source: MeSH BIREME).

Citar como: López-Hurtado M, et al. Utilidad del Cobas® Taqman® Ct Test, v2.0 para la detección de cepas de *Chlamydia Trachomatis* circulantes en México. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 91-100.
<https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1303>

Correspondencia a: Fernando Guerra Infante; fguerra_96@yahoo.com

Orcid: López-Hurtado M.: <https://orcid.org/0000-0001-5742-7214>
Flores-Salazar V.R.: <https://orcid.org/0000-0002-6386-8320>
Gutiérrez-Trujillo R.: <https://orcid.org/0000-0002-5810-2080>
Escobedo-Guerra M.R.: <https://orcid.org/0000-0002-4353-2117>
Guerra-Infante F.M.: <https://orcid.org/0000-0001-8730-0484>

Conflicto de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Perinatología con número de registro 2019-1-33.

Editor: Bernardo Dámaso, UNHEVAL

Recibido: 19 de noviembre de 2021
Aprobado: 28 de abril de 2022
En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

La infección genital por *Chlamydia trachomatis* (CT) es una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) curable y la más frecuente en todo el mundo⁽¹⁾. El 80% de las infecciones son asintomáticas, y a menudo permanece sin ser detectada o no diagnosticada, lo que a su vez da como resultado una amplia propagación de la infección por este patógeno y un retraso en su tratamiento⁽²⁾. Cuando ésta infección no es tratada, puede provocar complicaciones graves, como la enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico e infertilidad por factor tuboperitoneal (FTP)⁽³⁾. En los hombres, puede causar uretritis no gonocócica e infección de las glándulas accesorias⁽⁴⁾. Además, la infección por CT se asocia con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en unión con el virus del papiloma humano y de adquirir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana^(5,6).

Aunque las técnicas de amplificación de ácido nucleicos (TAAN) para la detección de CT de tipo comercial aparecieron desde 1992⁽⁷⁾, el número de casos de infección por este patógeno han ido en aumento en todo el mundo, de 89 millones de casos nuevos en 1995 a 127 millones en 2016⁽⁸⁾. Diversas causas podrían ser las responsables tales como: tipo de prueba de diagnóstico empleada, características propias del microorganismo, tipo de tratamiento, capacidad de la respuesta inmunológica y comportamiento sexual del individuo (solo por mencionar algunas)⁽⁸⁾.

Con el avance de las TAAN, el diagnóstico se ha vuelto más fácil, ha demostrado la gran cantidad de personas infectadas y ha permitido identificar la aparición de subgenotipos y nuevas variantes de CT (nvCT) en todo el mundo⁽⁸⁻¹⁴⁾. Lo anterior es importante ya que los blancos genéticos más empleados son los genes de la proteína principal de membrana externa (*ompA*) y los genes del plásmido críptico^(9,10,12). Es importante señalar que por cada cuerpo elemental existen de 4 a 10 copias del plásmido, y que el plásmido tiene 8 marcos de lectura a abierta (ORF) o secuencias codificantes (CD)^(9,11). Gracias al aumento en el análisis de las secuencias nucleotídicas de estos genes en diversas cepas, se ha demostrado deleciones y mutaciones, lo que puede favorecer el reporte de pruebas falsas negativas como ocurrió con la variante plásmidica sueca reportada en 2006⁽⁹⁻¹²⁾.

En México han aparecido variantes y subgenotipos de este patógeno que no habían sido reportados anteriormente en otros países^(13,15). Además, un estudio serológico realizado por nuestro grupo de investigación en mujeres mexicanas embarazadas ha puesto en evidencia la presencia de anticuerpos contra diversas especies de *Chlamydia* (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*). Este estudio demostró que el 46% de los sueros tenían anticuerpos para las tres especies de *Chlamydia*. Lo que sugiere de una posible infección con estos tres patógenos, lo que da la posibilidad de una recombinación genética entre ellas si en un momento dado hubo una infección mixta⁽¹⁶⁾.

Todas las TAAN comerciales para el diagnóstico de infección por CT han sido estandarizadas y evaluadas con muestras vaginales, uretrales o de orina de personas infectadas con cepas prevalentes de Europa y de Estados Unidos, pero no para muestras que tienen cepas que transitan en Latino-América. Debido a lo anterior el objetivo de esta investigación fue establecer la utilidad de algunas pruebas comerciales para la detección de las cepas de *Chlamydia* que circulan más frecuentemente en México.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo y transversal.

Población de estudio

La población estuvo conformada por participantes femeninas de 20 a 42 años todas ellas con infertilidad, con el diagnóstico endocervical de infección por clamidia que acudieron a la Clínica ETS del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en la Ciudad de México, durante septiembre de 2016 a noviembre de 2017.

Muestra y muestreo

El tamaño de la muestra fue por conveniencia y no probabilístico. Se considero 413 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: paciente femenina entre 20 y 42 años, con diagnóstico endocervical por clamidia. Las pacientes fueron excluidas del estudio si habían tomado antibióticos en los últimos 30 días, si mostraban una enfermedad inmunosupresora conocida o signos de una crisis de salud emocional o mental o algún tipo de tratamiento contra el cáncer.

Variables

Las variables de estudio fueron: Infertilidad (primaria y secundaria), diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* (COBAS, ABBOTT Y PCR-KL), infección por *Chlamydia* y otras variables: edad, años de infertilidad, factor endocrino-ovárico, factor masculino, factor tuboperitoneal (FTP) y factor uterino-endometrial).

Procedimientos

Posterior a la obtención del permiso del comité de ejecución del estudio. Se procedió a tomar las muestras endocervicales, mediante la introducción de un hisopo de alginato de calcio en la cavidad vaginal, para obtener células epiteliales del endocervix. Los hisopos fueron colocados en el medio de transporte UTM-RT (Copan Diagnostic Inc. Corona, CA, EUA).

Detección de Chlamydia trachomatis mediante PCR tiempo real

Para la detección de CT se utilizaron dos sistemas de PCR tiempo real, uno de ellos fue empleando el kit de COBAS® TaqMan® CT test, v2.0 de Roche (Roche Molecular Diagnostic, Oklahoma, OK, USA) y realizando la detección con el sistema COBAS® TaqMan® 48. El otro sistema fue el de Abbott Real-time CT/NG (Abbott Molecular Inc., Des Plaines, IL, EE. UU.) que utiliza en el sistema robotizado Abbott m2000. En ambas técnicas se siguieron las instrucciones del fabricante. El sistema COBAS® detecta un doble objetivo, amplifican genes de la región CD1 y 2 del plásmido críptico (fragmento de 206 pb) y del *ompA* (182 pb). El sistema Abbott amplifica y detecta dos sitios del plásmido críptico, uno de 102 pb en la región de delección de 377 pb (CD1) de la variante sueca, y un segundo fragmento de 140 pb que se encuentra fuera de la región CD1. Ambos sistemas garantizan la detección de la variante Sueca.

Detección de Chlamydia trachomatis por PCR punto final

Para las muestras que fueron positivas a CT, se les extrajo el DNA mediante la técnica fenol-cloroformo tal y como se describió previamente⁽¹⁵⁾. La detección del patógeno fue por PCR de punto final detectando la presencia de plásmido. Para ello, se amplificó un fragmento de 241 pb de la CD2 con los iniciadores reportados por Mahony y col.,⁽¹⁷⁾ KL1 5'-TCCGGAGCGAGTTACGAAGA-3' y KL2 5'-AATCAATGCCCGG GATTGGT-3'. Para la amplificación de este fragmento se empleó un volumen final de 50 µL. La mezcla de reacción fue: 3 µl de ADN (aproximadamente 100 ng/µl) y 47 µl de una mezcla de reactivos que contenía el tampón de amplificación 1X, MgCl₂ 1,75 mM, 30 pM/µl de cada cebador, 160 µM/µl de cada base y 1 U/µl de polimerasa Taq (Promega, Madison, WI, EE. UU.). La mezcla de reacción se procesó en un termociclador PTC-100 (MJ Research IncTM, EE.UU.). La desnaturalización del ADN se hizo a 94°C durante cinco minutos, seguido de 30 ciclos de amplificación: 94 °C, 1 min; 56°C, 1 min y 72°C, 2 min y extensión final a 72°C 5min. Como control negativo se empleó DNA de células Mc Coy no infectadas y como control positivo DNA de la variante Mexica y de la cepa D (ATCC: DUWC3X) de CT.

La Identificación de los genotipos de Chlamydia trachomatis

La identificación de genotipos se realizó por secuenciación mediante secuenciador ABI PRISM (Applied Biosystems, Waltham, MA, EE. UU.), las muestras fueron enviadas al Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las secuencias del gen *ompA* fueron analizadas en el software de Chromas, identificado por BLASTn (NCBI) y alineadas con el software ClustalW, 10 y Multalin (versión 5.4.1, alineación de secuencia múltiple con agrupamiento jerárquico, Francia).

Análisis estadístico

Para determinar la asociación entre la infección por CT y los datos clínicos se utilizó la prueba no paramétrica exacta de Fisher. La magnitud de las asociaciones entre las variables fue expresada como riesgo relativo (RR) en un intervalo de confianza del 95%. Para datos cuantitativos se empleó la prueba de t student. Una P de dos colas con valor p<0.05 fue considerado como significativo. Los análisis se realizaron en el programa SPSS versión 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, Ny. IBM Corp),

Aspectos éticos

Este estudio fue llevado a cabo con la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en la Ciudad de México, México con el ID número 2019-1-33. Además, las pacientes diagnosticadas de este estudio otorgaron su consentimiento informado.

Resultados

Tipos de Infertilidad

De las 413 muestras estudiadas, 276 fueron de pacientes con infertilidad primaria y 137 de infertilidad secundaria; la edad promedio fue 31.8 y 32.9 años ($p < 0.5$), respectivamente. Los años promedio de infertilidad primaria fue de seis y de infertilidad secundaria de cinco años ($p < 0.05$). El 60.3% de las pacientes, su infertilidad fue a una combinación de diversas causas, sin embargo, las pacientes con infertilidad primaria la causa más frecuente fue el factor endocrino-ovárico (RR= 10.5; IC95% 5.9-18.04, $p < 0.001$) mientras que las pacientes con infertilidad secundaria fue el FTP (RR=1.4; IC95% 1.08-1.87, $p < 0.025$). El factor masculino y el factor uterino-endometrial estuvieron presentes tanto en pacientes con infertilidad primaria como secundaria por lo que no mostraron una estadística significativa (Tabla 1). Cabe señalar que hubo un 7% mayor del factor masculino en mujeres con infertilidad primaria. Los años de infertilidad entre uno y cinco mostró asociación significativa con la infertilidad secundaria (RR= 3.34 IC95% 1.15-9.7, $p < 0.01$) mientras que la infertilidad mayor o igual a 11 años con la infertilidad primaria (RR=1.27 IC95% 1.08-1.48, $p < 0.02$).

Tabla 1

Causas frecuentes de infertilidad primaria y secundaria de los pacientes que asisten al Instituto Nacional de Perinatología

Variables	Infertilidad		Riesgo Relativo IC 95%	Valor de P*
	Primaria	Secundaria		
	n	n		
Edad (años)				
20-29	76	36	1.02 (0.88-1.19)	NS
30-39	191	97	0.98 (0.83-1.13)	NS
≥40	9	4	1.04 (0.72-1.5)	NS
Años de infertilidad				
1 - 5 años	145	92	1.52 (1.13-2.05)	0.006
6 - 10 años	94	37	1.11 (0.97-1.28)	NS
≥11 años	37	8	1.27 (1.08-1.48)	0.019
Factor endocrino- Ovárico				
Si	265	23	10.5 (5.9-18.4)	0.001
No	11	114		
Factor Masculino				
Si	106	43	1.11 (0.96-1.27)	NS
No	170	94		
Factor tuboperitoneal (FTP)				
Si	69	50	1.4 (1.08-1.87)	0.021
No	207	87		
Factor Uterino-Endometrial				
Si	57	23	1.08 (0.92-1.27)	NS
No	219	114		
Infección por <i>Chlamydia</i>				
Si	13	9	0.88 (0.62-1.25)	NS
No	263	128		

Fuente: Elaboración Propia, n=muestra, *= $p < 0.05$, NS= no significativo

Prevalencia de infección por *Chlamydia trachomatis*

Veinte y dos muestras fueron positivas por el sistema COBAS®. Por lo que la prevalencia de infección fue de 5.33%. Trece de ellas mostraron infertilidad primaria y nueve infertilidades secundarias (Tabla 2). Los resultados en general mostraron que hubo una asociación significativa entre la presencia del FTP y la positividad al ADN de CT empleando el sistema de COBAS® (RR= 2.47 IC95% 1.1-5.5, $p < 0.05$), de manera similar, los años de infertilidad entre 1 y 5 años mostró una asociación significativa con la detección de ADN de CT (RR= 3.34 IC95% 1.15-9.7, $p < 0.03$).

Tabla 2
Asociación de *Chlamydia trachomatis* con diferentes padecimientos que causan infertilidad femenina

Variables	<i>Chlamydia trachomatis</i>		Riesgo Relativo IC 95%	Valor de P*
	Positiva	Negativa		
	n	n		
Edad (años)				
20-29	7	105	1.25 (0.53-3.0)	NS
30-39	15	273	0.983(0.39-2.23)	NS
≥40	0	13	1.06 (1.03-1.08)	NS
Años de infertilidad				
1 - 5 años	18	219	3.34 (1.15-9.7)	0.025
6 - 10 años	3	128	0.34 (0.10-1.13)	NS
≥11 años	1	44	0.39 (0.54-2.8)	NS
Factor endocrino- Ovárico				
Si	15	273	0.93 (0.39-2.22)	NS
No	7	118		
Factor Masculino				
Si	7	142	0.83 (0.35-2.0)	NS
No	15	249		
Factor tuboperitoneal (FTP)				
Si	11	108	2.47 (1.1-5.5)	0.03
No	11	283		
Factor Uterino-Endometrial				
Si	5	75	1.2 (0.47-3.2)	NS
No	17	316		

Fuente: Elaboración Propia, n=muestra, *=p<0.05, NS= no significativo

Comparación predictiva de las pruebas de detección de *Chlamydia trachomatis*

Para la comparación predictiva de la sensibilidad de las pruebas comerciales que detectan la infección CT, se seleccionaron las 22 muestras positivas y 78 muestras negativas (seleccionadas al azar) por el sistema COBAS® (Tabla 3). Estas 100 muestras se analizaron para los sistemas de Abbott y PCR de punto final (PCR-KL). Los resultados mostraron que no hubo una asociación significativa entre los diversos métodos de detección y las manifestaciones clínicas, a excepción del sistema de COBAS® que mostró asociación con el FTP como la única causa de su infertilidad (RR= 3.8, IC95% 1.9-7.6, p<0.05).

Al comparar las 22 muestras positivas por el sistema de COBAS® con los otros sistemas (Tabla 4) se observó una concordancia significativa con el sistema de Abbott ($X^2= 6.49$ p<0.02) pero no con la PCR-KL. A pesar de lo anterior, el sistema de Abbott mostró una concordancia significativa con la PCR-KL ($X^2= 5.92$; p<0.02).

Identificación del genotipo de *Chlamydia*

El análisis de secuenciación nucleotídica del gen *ompA* de 7/9 cepas identificados por los tres sistemas de PCR utilizadas en este estudio, identificó a 6 de ellas como genotipo F y una del genotipo D. En dos de ellas no se logró identificar el genotipo de *Chlamydia*, sugiriendo la presencia de cepas diferentes a CT.

Discusión

Chlamydia trachomatis es un patógeno que está asociado al desarrollo de infertilidad por oclusión tubárica⁽³⁾. Sin embargo, las causas de infertilidad pueden ser múltiples y hasta una misma paciente puede tener más de una causa de infertilidad⁽¹⁸⁾. En este estudio se evidenció que las pacientes infértiles que participaron el factor endocrino-ovárico fue 10 veces más frecuente en las mujeres con infertilidad primaria, sugiriendo que es la causa más común para no embarazarse y la urgencia para asistir a la clínica de infertilidad del INPer. Varios estudios han reportado que factor endocrino-ovárico se presenta entre el 5% al 20 % de las mujeres en edad reproductiva⁽¹⁹⁾. En el caso de mujeres que mostraron infertilidad por FTP, éste fue significativo en las mujeres que mostraron una infertilidad secundaria y que no habían logrado embarazarse nuevamente en los primeros 5

Tabla 3
Detección de Chlamydia trachomatis mediante diversos ensayos y su asociación con la infertilidad

Variables	COBAS		ABBOTT		KL		Riesgo Relativo IC 95%	Valor de P*
	+	-	+	-	+	-		
Edad (años)								
20-29	7	29	3	33	9	27	1.21 (0.54-2.7)	NS
30-39	15	49	6	58	14	50	1.13 (0.3-4.2)	NS
Años de infertilidad								
1 - 5 años	18*	44	7	55	12	50	2.8 (1.01-7.5)	0.045
6 - 10 años	3	27	2	28	9	21	1.5 (0.73-3.1)	NS
≥11 años	1	7	0	8	2	6	1.1 (0.31-3.85)	NS
Factor endocrino- Ovárico								
Si	15	64	8	71	16	63	0.57 (0.27-1.22)	NS
No	7	14	1	20	7	14	2.13 (0.28-16.1)	NS
Factor Masculino								
Si	7	45	5	47	15	37	0.43 (0.16-0.97)	NS
No	15	33	4	44	8	40	1.15 (0.33-4.0)	NS
Factor tuboperitoneal (FTP)								
Si	11	28	4	35	11	28	1.56 (0.75-3.26)	NS
No	11	50	5	56	12	49	1.25 (0.36-4.38)	NS
Factor Uterino-Endometrial								
Si	5	26	3	28	10	21	0.66 (0.27-1.6)	NS
No	17	52	6	63	13	56	1.11 (0.3-4.2)	NS
Solo factor tuboperitoneal								
si	3*	1	0	4	1	3	3.8* (1.9-7.6)	0.032
no	19	77	9	87	22	74	1.1 (1.04-1.18)	NS

Fuente: Fuente: Elaboración Propia, n=muestra, *=p<0.05, NS= no significativo

Tabla 4
Concordancia para la detección de Chlamydia trachomatis en sistemas de diagnóstico

	COBAS		ABBOTT		Valor X ²	Valor de P
	+	-	+	-		
ABBOTT						
Positivo	5	4	—	—	6.49	0.011
Negativo	17	74	—	—		
KL						
Positivo	4	19	5*	18	0.37	NS
Negativo	18	59	4	73	5.92	0.015*

Fuente: Elaboración Propia

años de no haber usado algún método de planificación familiar. Además, cabe señalar que la detección de CT en esta pacientes fue 2 veces más frecuente cuando el diagnóstico se realizó por el sistema de Cobas Amplicor de Roche Diagnostics, y cuando se compara con el sistema RealTime CT/NG de Abbott o con la PCR-KL, ésta es 3 veces mayor para detectar CT en pacientes con infertilidad por FTP.

En cuanto a la prevalencia de infección por CT en este estudio, ésta fue 1.8% mayor a la reportada previamente por López-Hurtado y Col., en mujeres con infertilidad que asistieron al INPer en el 2015⁽²⁰⁾, lo que sugiere que la infección por CT ha ido en aumento en la población Mexicana como ha ocurrido a nivel mundial⁽⁸⁾. Lo anterior se puede deber a una falla en la detección de CT o al bajo número de laboratorios del sector público como privado que no realizan esta prueba de diagnóstico.

Las fallas más comunes de detección de CT en los países industrializados han sido debido a la aparición de

nuevas cepas de CT por ejemplo: desde el 2006 en Suecia, se informó de una variante de CT que presentó una delección de 377 nucleótidos en su plásmido⁽⁹⁾. Este sitio fue el blanco genético por muchos años para el diagnóstico de infección por CT en los sistemas de diagnóstico comercialmente disponibles en esa época (Cobas Amplicor de Roche Diagnostics y test RealTime CT/NG de Abbott Laboratories). La falla en su detección provocó una alta proporción de infecciones (10-65%) por esta variante en la mayoría de los condados de Suecia^(9,21) y la posibilidad de que esta cepa se distribuyera en todo el mundo. En México también se ha identificado una variante con delección en la misma región del plásmido⁽¹³⁾.

Debido a lo anterior, es imperativo conocer si estos sistemas mantienen su capacidad de identificar este tipo de variantes. La variante de CT informada por nuestro grupo de investigación evidenció la misma de delección de 377 nucleótidos (pero de diferente genotipo D) que la cepa Sueca (genotipo E). Además, durante es estudio se identificó un alto porcentaje de cepas libres de plásmido(13). Otro estudio de nuestro grupo de investigación identificó la presencia de cepas de LGV que no desarrollaban esta enfermedad(15). Por tales motivos, se decidió evaluar los sistemas de COBAS® y Abbott y una versión de PCR de punto final (PCR-KL) que amplifica la región codificante CD2 del plásmido (región diferente a la zona de delección) de CT para identificar cuál prueba era mejor.

En este estudio al parecer el sistema de COBAS® fue más sensible al identificar un mayor número de muestras positivas y mostrar una asociación significativa con la presencia del FTP. Cabe señalar, que de las 22 muestras detectadas por el sistema COBAS®, solo cuatro fueron identificadas por el sistema Abbott. La diferencia que existe entre ambos sistemas es que COBAS® detecta tanto el plásmido como el gen *ompA*, mientras que Abbott solo el plásmido. Lo anterior sugiere que las 17 muestras no detectadas por el sistema Abbott carecen de plásmido, o que son otras especies de *Chlamydia* que muestran secuencias nucleotídicas similares en el gen *ompA*. Lo anterior no es extraño, en México circula un alto porcentaje de cepas de CT libres de plásmido (11.5%)⁽¹³⁾. De manera similar, Yeow y Col.,⁽²²⁾ informaron que las mujeres de Malasia son infectadas por un alto porcentaje de cepas de CT carentes de plásmido (6.5%), aún en E.E.U.U se ha informado de un alto porcentaje (22.5%) de estas cepas en pacientes que asistieron al Hospital de la Universidad de Massachusetts⁽²³⁾. A pesar de lo anterior, se han realizado pocos estudios para identificar el genotipo o las variantes de CT que carecen de este plásmido^(13,22-24). Aunque otra posibilidad, es la pérdida del plásmido durante la extracción del ADN, por lo que será necesario llevar a cabo la evaluación de técnicas para la purificación del plásmido para confirmar si realmente son cepas carentes de plásmido.

En cuanto a la PCR-KL, solo detectó cuatro muestras que fueron positivas por COBAS®, dos de ellas no detectadas por el sistema de Abbott, lo que sugiere que éstas presentan secuencias nucleotídicas diferentes a las que amplifica el sistema Abbott. Además, las 17 muestras detectadas por el sistema COBAS®, tampoco fueron amplificadas por la PCR-KL, confirmando que éstas no tenían plásmido.

Diversos estudios han evaluado los sistemas comerciales para la identificación de CT y han demostrado diferencias en el número de muestras identificadas. Hadad y Col., en 2009⁽²⁵⁾ analizaron 1059 muestras de las cuales 100 (9,4%) dieron positivas tanto en LightMix (Lightmix Kit 480 HT CT/NG, TIB Molbiol) como en COBAS® y 13 más solamente en COBAS®. Sin embargo, de éstas últimas, solo 8 de 10 analizadas se confirmaron como positivas en el sistema BD ProbeTec ET (BD ProbeTec ET CT/GC Amplified DNA) mientras que por el sistema Abbott las 10 analizadas fueron positivas. La explicación dada por Hadad y Col., de las dos muestras que no se confirmaron por el sistema ProbeTec fue debido a que este sistema muestra menor sensibilidad que el sistema COBAS®⁽²⁶⁾, o que el medio de transporte no fue el adecuado para el aislamiento del ADN, o el tipo de almacenamiento, o el transporte de las muestras, etc.,⁽²⁶⁾. Sin embargo, otra posibilidad no descrita por estos autores es que fueran cepas con mutaciones en los sitios blancos de amplificación. En 2019, en Rusia se detectó una variante sueca de CT del genovar E (ST13) que fue aislada e identificada en una clínica de Saratov, y que mostró doble delección, la de 377 nucleótidos y otra de 17 nucleótidos, ambas en la región CD1 de su plásmido, lo que podría dar falsas negativas en estos sistemas⁽²⁷⁾. Además recientemente, nuestro grupo de investigación informó de un caso clínico de una mujer infectada con una cepa de *C. pneumoniae* no humana⁽²⁸⁾. Lo que abre la posibilidad de recombinación genética entre diferentes cepas de *Chlamydia spp.*, y que puede provocar una falla en el diagnóstico de infección por este patógeno.

En este estudio, de las nueve cepas de CT que se llevaron a genotipificar, el genotipo F fue el más identificado, mismo que se ha reportado en otros estudios como el de mayor frecuencia⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en dos muestras que mostraron plásmido no se lograron identificar sus genotipos. Esto insinúa que otras especies de *Chlamydia spp* podrían estar infectando a estas pacientes, como ha sucedido con *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. suis*, *C. caviae* *C. gallinacea* o *C. felis* que infectan al hombre⁽²⁹⁾.

Por otro lado, los resultados de la PCR-KL de este estudio, mostraron 23 muestras positivas, solo cuatro y cinco de ellas fueron identificadas por los sistemas COBAS® y Abbott, respectivamente. Lo anterior sugiere de cepas con diferentes secuencias nucleotídicas en el plásmido que no son detectadas por estos sistemas. Que el sistema COBAS® no haya detectado todas estas muestras positivas, podría deberse a que no detectó el gen

ompA. Lo anterior puede deberse a que este sistema reporta como limitaciones que depende del número de cuerpos elementales presentes en la muestra, y que requiere de al menos 4 unidades formadoras de inclusión (UFI)/ml para dar a la muestra como positiva. En el caso del sistema Abbott, reporta como limitación su incapacidad para detectar las cepas de CT carentes de plásmido y requiere de al menos 5 UFI/ml (es decir de 20 a 29 copias del plásmido) para que una muestra se considere como positiva.

Es importante señalar, que Jones y Col.⁽¹¹⁾ al estudiar el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en cada una de las ocho regiones CD de 524 plásmidos crípticos de todos los serovares descritos⁽¹⁶⁾; identificaron aproximadamente 11,847 SNP lo que equivale a una tasa loci del 2,84% con SNP. Las regiones CD1, CD2 y CD3 mostraron un total de SNP's 2,012; 1,734 y 2,216 respectivamente, que son las regiones que más comúnmente se utilizan para la identificación del plásmido de CT, lo que podría explicar parcialmente la incapacidad de estos sistemas de diagnóstico para detectar a las diferentes muestras analizadas en este estudio.

Un estudio realizado por An y col., en 1992⁽²³⁾, sobre la detección de cepas libres de plásmido fue el hecho de que los ensayos de RNA-PCR y RNP (ensayo de RNA-PCR con ribonucleasa A) identificó nueve cepas libres de plásmido a diferencia del ensayo de plásmido-PCR. Además, el sistema de RNP no logró diferenciar con exactitud a las cepas CT ya que mostró cierta reactividad cruzada con *C. psittaci* (la diferencia en el gene ARNr 16S es menor al 5%). Lo anterior sugiere que podría haber infecciones por *C. psittaci*, o nvCT (por recombinación genética con *C. psittaci*) que no son detectadas tan fácilmente. Recientemente se ha informado de una nvCT en Finlandia la cual no fue detectada por el sistema Aptima Combo 2 (AC2) (Hologic Inc., San Diego, California, Estados Unidos (EE. UU.)), que detecta el ARNr 23S de CT. La mutación observada en esta cepa fue el cambio de una citosina por una tiamina en el gen 1515 (C1515T) del rRNA 23S de CT^(14,30). Lo que confirma el estudio de An y Col.⁽²²⁾ y sugiere de la aparición de nvCT.

Finalmente, desde 2009, los laboratorios de 17 países europeos que participan en el Servicio Nacional de Evaluación de Calidad Externa del Reino Unido (Reino Unido) (NEQAS), han informado que los nuevos sistemas de detección de CT son capaces de identificar la variante Sueca⁽³¹⁾. En este estudio se confirmó que ambos sistemas COBAS® y Abbott, son capaces de detectar la variante mexicana que al igual que la cepa que muestra la delección de 377 pb, cabe señalar que la variante Mexicana fue utilizada como control positivo para identificar este tipo de cepas. En conclusión, el sistema de COBAS® TaqMan® CT de Roche Molecular Diagnostic mostró mayor utilidad para identificar las cepas de CT que están circulando en México.

Una de las fortalezas del estudio fue determinar la capacidad que tiene la prueba de diagnóstico de COBAS® TaqMan® CT de Roche para identificar la presencia de la variante mexicana de CT y de las cepas carentes de plásmido a diferencia del sistema de Abbott y la PCR-KL que solo detectan plásmido. La debilidad del estudio fue la incapacidad para identificar el genotipo y la especie de las cepas de CT carentes de plásmido. El poder identificar el genotipo o la especie de *Chlamydia spp* permitiría conocer la prevalencia de estas cepas. Además, el estudio tiene la limitación que solo se realizó con muestras endocervicales de la población mexicana y no con otras poblaciones o razas humanas que entran al país como migrantes y podrían tener otro tipo de cepas de CT.

La utilidad del presente estudio radica en conocer los sistemas de detección para identificar las variantes de *Chlamydia trachomatis* que están apareciendo en población Mexicana, así como la de favorecer a la sospecha de que otras especies de *Chlamydia spp* que pueden causar infecciones endocervicales. Además sugiere qué prueba de diagnóstico debe utilizar para identificar a CT en otros países donde puede haber un porcentaje mayor de cepas de CT sin plásmido o con delección. En conclusión el sistema COBAS® TaqMan® CT de Roche es útil para identificar cepas de CT carentes de plásmido.

Contribución de los autores

Marcela López-Hurtado, Verónica Flores-Salazar, Rodrigo Gutierrez-Trujillo, Marcos Escobedo-Guerra, Fernando Guerra-Infante (Todos los autores participaron en: concepción de la idea del manuscrito, análisis del estudio, redacción del primer borrador del artículo, metodología, recolección de datos, edición crítica del artículo, aceptación del contenido final del artículo y aprobación de la versión final para publicación.

Referencias bibliográficas

1. Woodhall SC, Gorwitz RJ, Migchelsen SJ, Gottlieb SL, Horner PJ, Geisler WM, et al. Advancing the public health applications of Chlamydia trachomatis serology. Lancet Infect Dis. 2018;18(12):399-407. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30159-2.
2. Marcone V, Recine N, Gallinelli C, Nicosia R, Lichtner M, Degener A M, et al. Epidemiology of Chlamydia trachomatis endocervical infection in a previously unscreened population in Rome, Italy, 2000 to 2009. Euro Surveill. 2012;17(25):20203. PMID: 22748006.
3. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis

- genital infection in women. *J Infect Dis.* 2010; 201(2):134-55. doi: 10.1086/652395.
4. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Chlamydial infections in urology. *World J Urol.* 2006;24(1):4-12. doi: 10.1007/s00345-005-0047-x.
 5. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):715-23. doi: 10.1007/s00404-013-3122-3.
 6. Bhattar S, Bhalla P, Chadha S, Tripathi R, Kaur R, Sardana K. Chlamydia trachomatis infection in HIV-infected women: need for screening by a sensitive and specific test. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:960769. doi: 10.1155/2013/960769
 7. Loeffelholz MJ, Lewinski CA, Silver SR, Purohit AP, Herman SA, Buonagurio DA, et al. Detection of Chlamydia trachomatis in endocervical specimens by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992;30(11):2847-51. doi: 10.1128/jcm.30.11.2847-2851.1992.
 8. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;97(8):548-562. doi: 10.2471/BLT.18.228486.
 9. Unemo M, Clarke IN. The Swedish new variant of Chlamydia trachomatis. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(1):62-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834204d5.
 10. Bowden KE, Joseph SJ, Cartee JC, Ziklo N, Danavall D, Raphael BH, et al. Whole-Genome Enrichment and Sequencing of Chlamydia trachomatis Directly from Patient Clinical Vaginal and Rectal Swabs. *mSphere.* 2021;6(2):1302-20. doi: 10.1128/mSphere.01302-20.
 11. Jones CA, Hadfield J, Thomson NR, Cleary DW, Marsh P, Clarke IN, et al. The Nature and Extent of Plasmid Variation in Chlamydia trachomatis. *Microorganisms.* 2020;8(3):373. doi: 10.3390/microorganisms8030373.
 12. Ripa T, Nilsson P. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro Surveill* 2006;11(11): E061109. doi: 10.2807/esw.11.45.03076-en.
 13. Escobedo-Guerra MR, Katoku-Herrera M, Lopez-Hurtado M, Villagrana-Zesati JR, de Haro-Cruz MJ, Guerra-Infante FM. Identification of a new variant of Chlamydia trachomatis in Mexico. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(2):93-99. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.008.
 14. Roberts DJ, Davis GS, Cole MJ, Naik D, Maru H, Woodford N, et al. Prevalence of new variants of Chlamydia trachomatis escaping detection by the Aptima Combo 2 assay, England, June to August 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(38):1900557. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557.
 15. De Haro-Cruz M, Deleón-Rodríguez I, Escobedo-Guerra MR, López-Hurtado M, Arteaga-Troncoso G, Ortiz-Ibarra FJ, Guerra-Infante FM. Genotyping of Chlamydia trachomatis from endocervical specimens of infertile Mexican women. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(2):102-8. doi: 10.1016/j.eimc.2010.08.014.
 16. Hernández-Trejo M, Herrera-González N, Guerra-Infante FM. Evidencia serológica de infección por tres especies de Chlamydia en mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex.* [Internet]. 2014[citado el 35 de agosto de 2021];82(9):585-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52467>
 17. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Chernesky MA. Comparison of plasmid- and chromosome-based polymerase chain reaction assays for detecting Chlamydia trachomatis nucleic acids. *J Clin Microbiol.* 1993;31(7):1753-8. doi: 10.1128/jcm.31.7.1753-1758.1993.
 18. Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am Fam Physician.* 2007; 75(6), 849–856. PMID: 17390595.
 19. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-336. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698.
 20. López-Hurtado M, García-Romero S, Escobedo-Guerra MR, et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in women attending in the national institute of perinatology from Mexico city. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35: 371–376. doi:10.4067/s0716-10182018000400371.
 21. Persson K, Hammas B, Janson H, Bjartling C, Dillner J, Dillner L. Decline of the new Swedish variant of Chlamydia trachomatis after introduction of appropriate testing. *Sex Transm Infect.* 2012;88(6):451-5. doi: 10.1136/sextrans-2011-050409.
 22. Yeow TC, Wong WF, Sabet NS, Sulaiman S, Shahhosseini F, Tan GM, et al. Prevalence of plasmid-bearing and plasmid-free Chlamydia trachomatis infection among women who visited obstetrics and gynecology clinics in Malaysia. *BMC Microbiol.* 2016;16:45 doi: 10.1186/s12866-016-0671-1.
 23. An Q, Radcliffe G, Vassallo R, Buxton D, O'Brien WJ, Pelletier DA. Infection with a plasmid-free variant chlamydia related to Chlamydia trachomatis identified by using multiple assays for nucleic acid detection. *J Clin Microbiol.* 1992;30:2814–21. doi: 10.1128/jcm.30.11.2814-2821.1992.).
 24. Fontana C, Favaro M, Cicchetti O, Minelli S, Pistoia ES, Favalli C. Performance of strand displacement amplification assay in the detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoea. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58(5):283-8. PMID: 16249622.
 25. Hadad R, Fredlund H, Unemo M. Evaluation of the new COBAS TaqMan CT test v2.0 and impact on the proportion of new variant Chlamydia trachomatis by the introduction of diagnostics detecting new variant C trachomatis in Orebro county, Sweden. *Sex Transm Infect.* 2009;85(3):190-3. doi: 10.1136/sti.2008.033142.
 26. Schuurs TA, Verweij SP, Weel JFL, Ouburg S, Morré SA. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in an STI population: performances of the Presto CT-NG assay, the Lightmix Kit 480 HT CT/NG and the COBAS Amplicor with urine specimens and urethral/cervicovaginal samples. *BMJ Open.* 2013;3(12):3607. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003607.

27. Feodorova VA, Zaitsev SS, Saltykov YV, Sultanakhmedov ES, Bakulev AL, Ulyanov SS, et al. An Asymptomatic Patient with Fatal Infertility Carried a Swedish Strain of *Chlamydia trachomatis* with Additional Deletion in The Plasmid *orf1* that Belonged to A Different MLST Sequence Type. *Microorganisms*. 2019;7(7):187. doi: 10.3390/microorganisms7070187.
28. Escobedo-Guerra MR, López-Hurtado M, Villagrana-Zesati JR, Escárcega-Tame MA, de Haro-Cruz MJ, Guerra-Infante FM. Detección atípica de *Chlamydia pneumoniae* no humana en una muestra endocervical. Reporte de caso. *Ginecol Obstet Mex*. 2021; 89 (12): 978-984. doi:10.24245/gom.v89i12.5837.
29. Cheong HC, Lee CY, Cheok YY, Tan GMY, Looi CY, Wong WF. Chlamydiaceae: Diseases in primary hosts and zoonosis. *Microorganisms* 2019;7(5):146. doi: 10.3390/microorganisms7050146.
30. Unemo M, Hansen M, Hadad R, Lindroth Y, Fredlund H, Puolakkainen M, et al. Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 assay also present in Örebro County, Sweden. *Euro Surveill*. 2019;24(26):1900370. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370.
31. Unemo M, Rossouw A, James V, Jenkins C. Can UK NEQAS participants from seventeen European countries and five additional countries/regions detect the Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis* (nvCT) in 2009? *Euro Surveill*. 2009;14(19):19206. doi: 10.2807/ese.14.19.19206-en.

ARTÍCULO ORIGINAL BREVE**Diagnóstico de arritmias ventriculares en pacientes con síndrome post COVID-19****Diagnosis of ventricular arrhythmias in patients with post COVID-19 syndrome****Baltazar Aponte-Hidalgo¹, Tony Coelho-Lugo¹, Lucymar Escalona-García¹, María Figuera-Aparicio¹, Suheil Hernández-Cabanzo^{1,2}, Yuraima García-Calcurian², Mildred Lupi-Díaz^{1,2}**¹Escuela de Medicina "Dr Jose Francisco Torrealba", Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos, Venezuela.²Servicio autónomo docente Hospital Central de Maracay, Venezuela.³Escuela de Enfermería "Dra. Gladys Román de Cisneros", Universidad de Carabobo, Venezuela.**Resumen**

Objetivo. Identificar arritmias ventriculares en pacientes que padecieron esta enfermedad (síndrome post COVID-19). **Materiales y métodos.** Estudio descriptivo, prospectivo y transversal. La muestra correspondió a 79 pacientes infectados por COVID-19 diagnosticados, tratados y egresados de una institución venezolana. Las variables de estudio más importantes fueron: severidad por COVID-19 y tipos de arritmias ventricular. Se utilizó un instrumento de recolección de datos validado por juicio de expertos. Se empleó el Holter del ritmo para la evaluación cardiovascular. Se utilizó estadísticos descriptivos y gráficos-figuras. **Resultados.** El 45,57% de los pacientes fueron femeninos y 54,43% masculino, la edad promedio fue de 56 años, con predominio del grupo etario entre 41 y 60 años (49,4%). De acuerdo con la sintomatología, el 31,65% de los pacientes tuvo una enfermedad leve, el 59,5% moderada y un 8,86% severa. Los tipos de arritmias más frecuentes según el tipo de COVID-19 padecido, fueron: Ritmo Sinusal (28%) en casos leves; las Taquicardias Sinusal (26%) e Inapropiada (26%) para moderados y Taquicardia Ventricular (43%) en los casos severos. En cuanto a la evolución clínica del paciente, en el proceso de la enfermedad leve la evolución fue satisfactoria de un 100%; en la moderada la evolución tuvo un 88,5%, y en la severa de 16,6%. **Conclusión.** A través del Holter se pudo determinar el tipo de arritmia que padecían los pacientes, la cual fue diferente de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad, por lo que esta información pudiera ser considerada como un factor predictivo.

Palabras clave: Arritmias ventriculares, síndrome post COVID-19, Holter del ritmo (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Objective. To identify ventricular arrhythmias in patients suffering from this disease (post COVID-19 syndrome). **Materials and methods.** Descriptive, prospective and cross-sectional study. The sample corresponded to 79 patients infected by COVID-19 diagnosed, treated and discharged from a Venezuelan institution. The most important study variables were: severity by COVID-19 and types of ventricular arrhythmias. A data collection instrument validated by expert judgement was used. Rhythm Holter was used for cardiovascular evaluation. Descriptive statistics and graphs-figures were used. **Results.** 45.57% of the patients were female and 54.43% male, the average age was 56 years, with predominium of the age group between 41 and 60 years (49.4%). According to the symptomatology, 31.65% of the patients had a mild disease, 59.5% moderate and 8.86% severe. The most frequent types of arrhythmias according to the type of COVID-19 suffered were: sinus rhythm (28%) in mild cases; sinus tachycardias (26%) and inappropriate (26%) for moderate cases and ventricular tachycardia (43%) in severe cases. As for the clinical evolution of the patient, in the process of mild disease the evolution was satisfactory of 100%; in the moderate the evolution was 88.5%, and in the severe 16.6%. **Conclusion.** Holter was able to determine the type of arrhythmia suffered by patients, which was different according to the degree of severity of the disease, so this information could be considered as a predictive factor.

Palabras clave: Ventricular arrhythmias, post COVID-19 syndrome, Holter rhythm monitoring (Source: MeSH BIREME).

Citar como: Aponte-Hidalgo B, Coelho-Lugo T, Escalona-García L, Figuera-Aparicio M, Hernández-Cabanzo S, García-Calcurian Y, Lupi-Díaz M. Diagnóstico de arritmias ventriculares en pacientes con síndrome post COVID-19. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 101-106. <https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1326>

Correspondencia a: Mildred Lupi; mildredlupidiaz@gmail.com

Orcid: Aponte-Hidalgo B.: <https://orcid.org/0000-0003-1111-0910>
Coelho-Lugo T.: <https://orcid.org/0000-0002-1773-2086>
Escalona-García L.: <https://orcid.org/0000-0002-6655-8918>
Figuera-Aparicio M.: <https://orcid.org/0000-0001-7567-4059>
Hernández-Cabanzo S.: <https://orcid.org/0000-0003-0944-4575>
García-Calcurian Y.: <https://orcid.org/0000-0002-2413-0980>
Lupi-Díaz M.: <https://orcid.org/0000-0001-9307-3345>

Conflicto de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Editor: Bernardo Dámaso, UNHEVAL

Recibido: 30 de diciembre de 2021

Aprobado: 28 de abril de 2022

En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

La enfermedad del COVID-19 evoluciona en 3 fases: Fase de inicio se desarrolla desde el día 1 al día 7 aproximadamente desde el inicio de los síntomas. Fase pulmonar, del día 7 al día 10-15 y la fase hiperinflamatoria suele iniciar a partir del día 10-15⁽¹⁾. Existe una clasificación del COVID-19 con respecto a la gravedad en la que se presentan sus síntomas: Leve, Moderado y Severo. El 80% de los casos sintomáticos son leves; y su manifestación es de malestar general, fiebre y tos seca. Esta fase puede durar alrededor de 1 a 7 días. En los casos moderados pueden desarrollar neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia⁽²⁾. En los casos severos se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Hay afectación de órganos sistémicos y pueden aparecer miocarditis, shock, vasoplejía, colapso cardiopulmonar⁽²⁾ y enfermedades cardiovasculares (asociadas con incremento de la mortalidad). Las arritmias cardíacas son frecuentes en esta población de pacientes, por tanto, es posible que la infección aguda las desencadene⁽³⁾.

Estudios recientes han identificado el síndrome post COVID-19 el cual tiene una duración aproximadamente de 3 a 6 meses, cuyas complicaciones principales se resaltan a nivel del sistema respiratorio, cardiovascular y sistema nervioso central⁽⁴⁾. Las complicaciones cardiovasculares tienen una prevalencia de 12%, las cuales se asocian con arritmias cardíacas, en especial, los pacientes que desarrollan miocarditis, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo o tromboembolismo pulmonar, lo que demuestra que una infección por el virus SARS-CoV-2, puede ser suficiente para desencadenar trastornos del ritmo cardíaco en pacientes sin antecedentes de arritmias, ni cardiopatía estructural como sustrato arritmogénico⁽⁵⁾.

Sumado a la respuesta fisiológica del organismo frente a la infección, algunos fármacos comúnmente usados como la hidroxycloroquina y la azitromicina han demostrado que tienen la capacidad para prolongar el intervalo QT y predisponer a los pacientes a arritmias malignas^(6,7).

Es común que algunos pacientes presenten síntomas persistentes como disnea, palpitaciones o molestias torácicas tras haber superado aparentemente de manera exitosa la enfermedad. Este problema clínico lleva a definir una enfermedad post-COVID-19 e incluso a crear consultas específicas para el manejo de estos pacientes. Estos síntomas son evaluables mediante el electrocardiograma, el cual es un método diagnóstico rápido y económico, pero que posee un porcentaje de especificidad de 88% y sensibilidad de 96%, a diferencia del holter del ritmo que posee una especificidad de 96,8% y una sensibilidad de 96,3% para la evaluación de arritmias ventriculares⁽⁸⁾. Es por ello, que en esta investigación se plantearon identificar las arritmias ventriculares través del Holter del ritmo en pacientes egresados del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) Dr. José María Carabaño Tosta estado Aragua.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, prospectivo y transversal.

Población de estudio

La población estudiada estuvo conformada por pacientes que fueron diagnosticados, tratados y egresados por COVID-19 del área sintomático respiratorio del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) Dr. José María Carabaño Tosta del estado Aragua, durante el periodo de febrero-agosto de 2021.

Muestra y muestreo

Así mismo la muestra fue tomada a través de un muestreo no probabilístico e intencional, ya que contó con los siguientes parámetros de inclusión: adultos en edades comprendidas de 18-80 años de ambos sexos, pacientes con clínica cardiovascular posterior a la infección y sin antecedentes conocidos de arritmias cardíacas, egresados bajo diagnóstico de COVID-19. Fueron excluidos de la investigación aquellos pacientes que mostraron uso previo de tratamiento antiarrítmico, betabloqueante y portadores de marcapasos.

Variables

Las variables de estudio fueron: edad, genero, severidad por COVID-19, tipos de arritmias, morbimortalidad por COVID-19 de los pacientes con arritmias ventriculares y síntomas cardiovasculares en el síndrome post COVID-19

Procedimientos

Los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de aplicarles el instrumento de recolección de datos

validado por juicio de expertos y se obtuvo información sobre datos sociodemográficos, antecedentes (fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico, fecha de ingreso, fecha de egreso, diagnóstico de egreso), datos clínicos (tensión arterial, tensión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia ventilatoria, saturación de oxígeno, disnea, palpitación, dolor torácico, síncope), descripción de estudio Holter del ritmo en 24 horas (fecha, hora y hallazgos), además de la evolución clínica del paciente (fecha, satisfactorio, hospitalizado, fallecido).

Aplicación del Holter: Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, fueron contactados por vía telefónica para realizar en una primera consulta, en la cual se les realizó un examen físico y evaluación cardiovascular. En una consulta posterior se procedió colocar el holter del ritmo (marca CONTEC TLC5000), el cual fue retirado 24 horas después para descargar la información. Luego de obtener los resultados, se realizó seguimiento vía telefónica de todos los pacientes para conocer su evolución clínica.

Análisis estadístico

Una vez recabada la información se procedió agrupar, ordenar y clasificar los datos en un formato digital diseñado en MS EXCEL® y posteriormente importado al programa OMS–CDC Epiinfo7 para la elaboración de los gráficos respectivos, para cada variable de acuerdo a sus dimensiones y por medio de estos cálculos se describieron los resultados en tablas y figuras.

Aspectos éticos

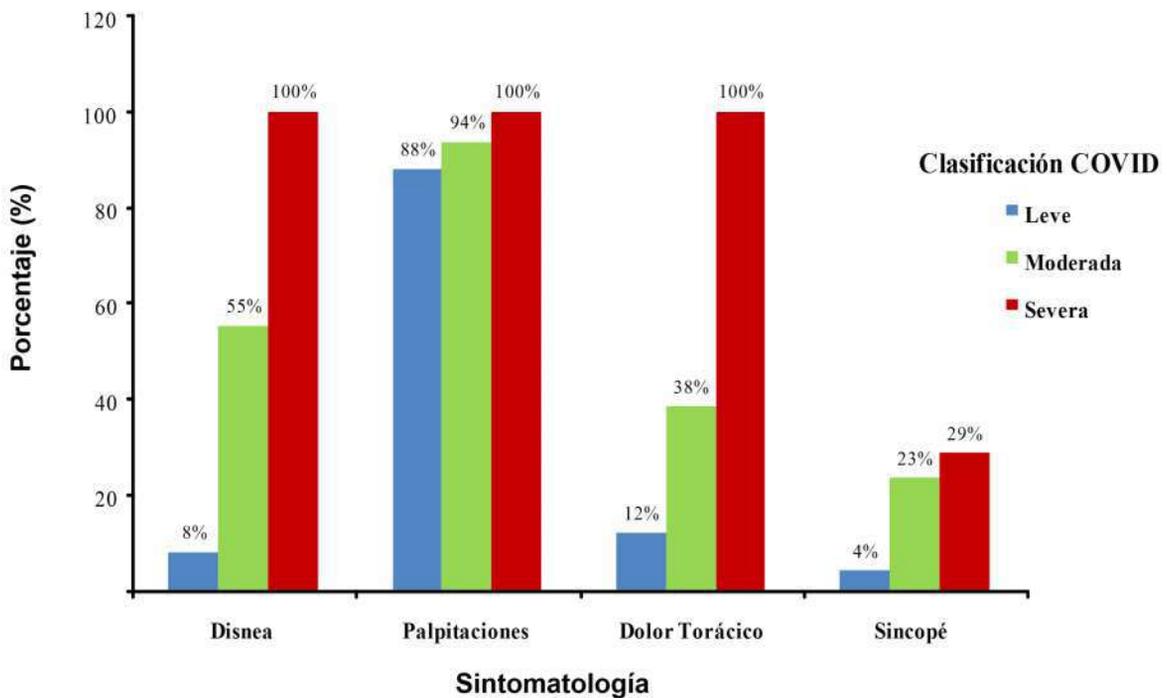
El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Bioética del Servicio Autónomo Docente Hospital Central de Maracay (Aragua-Venezuela). Se utilizó un consentimiento informado.

Resultados

Durante el período de estudio, se registraron 79 pacientes egresados del área sintomático respiratorio del mencionado centro asistencial, diagnosticados con COVID-19. De los individuos del estudio el 45,57% fueron del sexo femenino y 54,43% masculino. La edad promedio fue de 56 años ± 13 y, el grupo etario en el que se ubicaron la mayoría de los pacientes (49,4%) fue entre 41 y 60 años, seguido por el grupo entre 61 y 80 años (36,7%) y en menor proporción entre 20 y 40 años (13,9%). De acuerdo con la sintomatología, el 31,65% de los pacientes tuvo una enfermedad leve, el 59,5% moderada y un 8,86% severa.

En lo referente a los diferentes síntomas cardiovasculares mostrados por los pacientes, los datos encontrados fueron organizados en función de la clasificación COVID-19 como leves, moderados y severos (Figura 1).

Figura 1
Síntomas cardiovasculares en el síndrome post COVID-19



El porcentaje presentado en la figura corresponde a la frecuencia de cada síntoma con respecto al grupo de individuos que correspondía su clasificación COVID-19. Como se puede observar todos los pacientes que padecieron un COVID-19 severo, presentaron los síntomas cardiovasculares evaluados en el estudio, lo que demuestra el fuerte impacto que tiene esta enfermedad en el sistema cardiovascular. En lo que respecta al grupo que curso la enfermedad de forma leve y moderada el síntoma más predominante fueron las palpitaciones.

Los resultados observados después de analizar los datos recaudados por el Holter, fueron agrupados por la condición COVID-19 del paciente (Tabla 1). Los tipos de arritmias que se presentaron en la mayoría de los pacientes post-Covid, independientemente de la severidad de su condición, fueron: Fibrilación Auricular (20,25%), Taquicardia Sinusal Inapropiada (22,78%) y Taquicardia Sinusal (20,25%). Mientras que el Ritmo Sinusal se presentó sólo en pacientes que padecieron la enfermedad leve, y la Taquicardia Ventricular en aquellos que padecieron una condición severa. Las arritmias menos frecuentes fueron Flutter Auricular y la Taquicardia (3,80%).

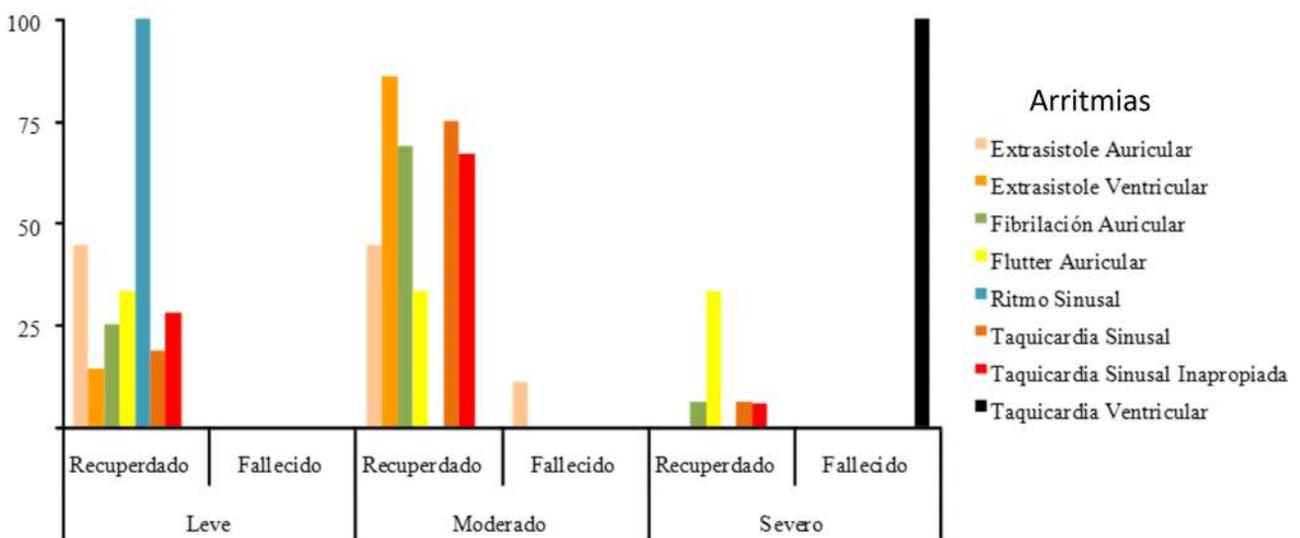
Tabla 1
Tipos de arritmias encontrados después de analizar los datos del Holter del Ritmo

Tipos de arritmias	Tipo de COVID-19			Frecuencia total (%)
	Leve %	Moderado %	Severo %	
	(n=25)	(n=47)	(n=7)	
Extrasístole Auricular	16	10,64	-	11,39
Extrasístole Ventricular	4	12,77	-	8,86
Fibrilación Auricular	16	23,4	14,29	20,25
Flutter Auricular	4	2,13	14,29	3,8
Ritmo Sinusal	28	-	-	8,86
Taquicardia Sinusal	12	25,53	14,29	20,25
Taquicardia Sinusal Inapropiada	20	25,53	14,29	22,78
Taquicardia Ventricular	-	-	42,86	3,8

Fuente: elaboración propia

En lo que respecta a la relación de la morbi-mortalidad y los tipos de arritmias detectadas por el Holter, en la siguiente figura, se pueden observar categorizada en función del tipo de COVID que presentaron los pacientes (Figura 2).

Figura 2
Morbi-Mortalidad de los pacientes con arritmias ventriculares



Como se aprecia en la figura 2, la evolución clínica de aquellos clasificados como leve fue satisfactoria en un 100%, en los pacientes clasificados como moderados la evolución satisfactoria fue de 88,5%, ya que un 7,7% presentó complicaciones cardíacas y hubo un fallecido (3,8%). Es conveniente mencionar que el individuo

fallecido, presento una extrasístole auricular (ver figura 2). En lo que respecta a los clasificados como severos su evolución satisfactoria fue de un 16,6%, debido a que un 57,15% tuvieron que ser reingresados a un centro hospitalario y lamentablemente fallecieron tres personas (42,85%). En la figura se puede visualizar que todos los fallecidos presentaron taquicardia ventricular.

Discusión

Los síntomas cardiovasculares mostrados por los pacientes post COVID-19 (ver figura 1) coinciden con los reportados por Clemente et al⁽⁹⁾, quien señala que después de padecer esta enfermedad aparecen complicaciones cardiovasculares. Estas manifestaciones se observaron en los primeros casos analizados en Wuhan (provincia China) donde se origino la pandemia de los 41 casos reportados en el estudio en su mayoría pacientes masculinos, el 12% fueron diagnosticados con daño miocárdico relacionado con la infección viral. Wang et al⁽¹⁰⁾ determinaron que las arritmias estuvieron presentes en 16,7% de los pacientes estudiados y llegaron a la conclusión de que son una de las principales complicaciones durante el periodo de hospitalización. Más estos investigadores no especificaron el tipo de arritmia o definición. En el estudio realizado por Liu et al⁽¹¹⁾, encontraron que en 137 pacientes confirmados, el 7,3% de ellos manifestaron palpitaciones, sin especificar su definición operacional.

Las palpitaciones se han señalado no como una manifestación aislada, sino como la posible consecuencia de toxicidad multifactorial sobre el tejido miocárdico, por lo que el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco aumenta. Incluso, el riesgo puede prevalecer aun después de la recuperación hospitalaria del paciente, porque el daño miocárdico puede generar fibrosis atrial o ventricular, lo que aumenta el riesgo de arritmias, ya que, son estas las primeras manifestaciones cardiacas de COVID-19^(12,13).

En cuanto a los hallazgos de Holter en COVID-19, se registraron diversas alteraciones de acuerdo a la clasificación según sus criterios de gravedad, es decir, leve, moderada y severa. El estudio de Gutiérrez et al⁽¹³⁾ señala que los cuadros severos de la enfermedad se asocian con arritmias cardíacas, en especial, los pacientes que desarrollan miocarditis, insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo. Por tanto, la infección por el virus SARS-CoV-2 que produce COVID-19, es suficiente para desencadenar trastornos del ritmo cardiaco en pacientes sin antecedentes de arritmias, ni cardiopatía estructural como sustrato arritmogénico. El daño cardiaco directo, la miocarditis, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca son escenarios favorables para el desarrollo de fibrilación auricular y arritmias ventriculares⁽¹³⁾.

En un estudio publicado en Italia, se determinó fibrilación auricular en 24,5% de los casos de pacientes fallecidos⁽¹⁴⁾. Este hallazgo respalda las estimaciones de incidencia de fibrilación auricular en pacientes con neumonía, síndrome de distrés respiratoria agudo (SDRA) y sepsis asociada a COVID-19, independiente al tiempo de evolución de la arritmia. Otro estudio retrospectivo realizado en Wuhan, identificó arritmias ventriculares en 187 pacientes, y eventos malignos (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular en 5,9%). El 35,3% tenían enfermedades cardiovasculares subyacentes, hipertensión arterial HTA (32,6%), enfermedad arterial coronaria (11,2%) y miocardiopatías (4,3%). Estos hallazgos sugirieron, que las arritmias ventriculares malignas de inicio reciente, en el paciente COVID-19, son un marcador de lesión miocárdica aguda, con alto riesgo de muerte⁽¹⁵⁾. En lo que respecta a la evolución clínica de los pacientes (Figura 2), se pudo constatar que la condición moderada posee un riesgo de mortalidad intermedio y la severa es de alto riesgo.

Se recomienda para implementar una vigilancia especial en aquellos individuos que hayan sobrevivido a una condición severa. Para ello, es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes, incrementando así el tamaño de la muestra y realizar pruebas estadísticas inferenciales que permitan determinar si las arritmias pueden ser consideradas como un factor predictivo de la morbi-mortalidad en estos pacientes. Adicionalmente se debería implementar un protocolo de seguimiento y control cardiovascular en aquellos pacientes sobrevivientes al COVID-19, principalmente en casos moderados y severos.

Se concluye que, a través del Holter, se determinó el tipo de arritmia que padecían los pacientes antes de fallecer, la cual es una información poco presentada en la literatura y pudiera ser considerada un factor predictivo.

Contribución de los autores

1. Concibió la idea del manuscrito: Baltazar Aponte y Mildred Luipi
2. Realizó los análisis del estudio: Baltazar Aponte y Mildred Luipi
3. Escribió el primer borrador del artículo: Baltazar Aponte, Mildred Luipi
4. Metodología: Baltazar Aponte y Mildred Luipi,
5. Recolección de datos: Tony Coelho, Lucymar Escalona y María Figuera
6. Realizó la edición crítica del artículo: Baltazar Aponte, Mildred Luipi, Suheil Hernández y Yuraima García.
7. Acepto el contenido final del artículo: Baltazar Aponte, Mildred Luipi, Suheil Hernández y Yuraima García.

Aprobaron versión para publicación: Baltazar Aponte, Mildred Lupi, Suheil Hernández y Yuraima García.

Referencias

1. García MA y Gómez JJ. COVID-19 y afectación cardíaca. *Rev Chil Anest* 2020; 49: 397-400. doi:10.25237/revchil anestv49n03.018.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-PMID:31986264.
3. Repositorio de datos COVID-19 Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins. [Internet]: Maryland: 2021 [citado el 28 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Noria S, Pachini JP, Ramos MV. Coronavirus y sistema cardiovascular. *Rev Urug Cardiol*. 2020; 35: 221-226. doi: 10.29277/cardio.35.2.13.
6. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTC prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo. Clin Proc*. 2020; 95(6):1213-1221. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.02.
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Farak J. Síndrome post-covid-19, ¿De qué se trata? *Archivos de Medicina*. 2021;17(5):1 doi: 10.3823/105
9. Clemente A, Sánchez - De la Torre E, Enríquez-Contreras M. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con Covid-19. (Artículo de revisión). *Med Int. Mex.* [Internet]. 2020 [citado el 21 de diciembre de 2021];36(3): 357 - 364. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim203k.pdf>
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J Am Med Assoc* 2020;323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
11. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;1-7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
12. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
13. Gutierrez-Lopez A, Cruz-Cardentey M, Mengana-Betancourt A, Castañeda-Chirino O, Martínez-López F, Falcón-Rodríguez R. Arritmias cardíacas en pacientes con la COVID-19. Escenarios y tratamiento. *Rev Cub Card Cir Cardiovascular*[Internet]. 2020 [citado el 28 diciembre de 2021]; 26 (3). En: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1006>
14. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(4):420-422 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

REPORTE DE CASO

Presentación muco-cutánea de la enfermedad de Behçet. Corcordancia de enfoques terapéuticos. Reporte de caso y revisión de literatura

Muco-cutaneous presentation of Behçet's disease. Concordance of therapeutic approaches. Case report and literature review

Patricia K. Paucar-Lescano^{1,a}

¹Hospital EsSalud Huánuco II. Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán. Huánuco, Perú.
^aMédico-cirujano especialista en dermatología; Docente; Magister en Salud Pública y Docencia Universitaria; Doctora en Medicina.

Resumen

La enfermedad de Behçet es una vasculitis inflamatoria sistémica crónica de curso recurrente-remitente, de etiología no clara, descrito en pacientes que tuvieron como factor desencadenante: infecciones bacterianas, virales y autoantígenos anormales en pacientes con predisposición genética; puede ser reconocida por hallazgos clínicos debido a la ausencia de una prueba de laboratorio de diagnóstico universalmente aceptada. Las úlceras orales y genitales, así como las lesiones de vasculitis cutáneas son consideradas marcadores de enfermedad de Behçet y con frecuencia preceden a otras manifestaciones. Las lesiones mucocutáneas ocupan un lugar destacado en la presentación y diagnóstico, por lo tanto su reconocimiento puede permitir su diagnóstico y tratamiento temprano, con resultados beneficiosos para el pronóstico del paciente, pero no son las únicas lesiones que presenta ésta enfermedad por lo que se realizó una revisión de literatura.

Palabras clave: Enfermedad de Behçet, piel, enfermedad cutánea de behçet, enfermedad de behçet muco-cutánea (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Behçet's disease (BD) is a chronic systemic inflammatory vasculitis of recurrent-remitting course, of unclear etiology, described in patients who had as a triggering factor: bacterial infections, viral infections, and abnormal autoantigens in patients with a genetic predisposition. It can be recognized by clinical findings due to the absence of a universally accepted diagnostic laboratory test. Oral and genital ulcers, as well as cutaneous vasculitis lesions are considered markers of BD and frequently precede other manifestations. Mucocutaneous lesions figure prominently in the presentation and diagnosis, therefore their recognition can allow its early diagnosis and treatment, with beneficial results for the patient's prognosis, but they are not the only lesions that this disease presents, which is why it was performed a literature review.

Palabras clave: Behçet disease, skin, cutaneous behçet disease, mucocutaneous behçet disease (Source: MeSH NLM).

Citar como: Paucar-Lescano PK. Presentación muco-cutánea de la enfermedad de behçet. Corcordancia de enfoques terapéuticos. Reporte de caso y revisión de literatura. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 107-114.
<https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1122>

Correspondencia a: Patricia Karen Paucar-Lescano;
drakarenpaucar@gmail.com

Orcid: Paucar-Lescano PK.:
<https://orcid.org/0000-0002-7944-7942>

Conflicto de interés: El autor niega conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Editor: Kovy Atega, UNHEVAL

Recibido: 23 de junio de 2021
Aprobado: 28 de abril de 2022
En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

En 1924, el dermatólogo turco Hulusi Behçet examinó un paciente con cuadro clínico de estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales, eritema nodoso y afección ocular; en los siguientes 12 años evaluó varios casos similares publicados en 1937, a partir de entonces este síndrome fue conocido con el nombre de enfermedad de Behçet (EB)⁽¹⁾. EB existe en todo el mundo, aunque hay diferencias regionales significativas, con el mayor número de casos en: Mediterráneo, Oriente Medio y Lejano Oriente, asociado a la antigua ruta comercial conocida como la ruta de la seda⁽²⁾.

La EB es una enfermedad inflamatoria sistémica con un curso crónico, recurrente y remitente, de etiología aún desconocida; se caracteriza por una variedad de manifestaciones clínicas: aftas orales, úlceras genitales, lesiones cutáneas, oculares, vasculares, articulares, gastrointestinales, afectación urogenital, pulmonar y neurológica; presentándose con mayor frecuencia entre las edades de 20-40 años, se distribuye equitativamente entre varones y mujeres, el curso de la enfermedad es más grave en varones, en pacientes con edad más temprana al inicio del cuadro y aquellos con un mayor número de órganos afectados en el momento del diagnóstico⁽³⁾.

La enfermedad puede ser reconocida por los hallazgos clínicos debido a la ausencia de una prueba de laboratorio de diagnóstico universalmente aceptada, el diagnóstico EB se basa principalmente en los síntomas mucocutáneos⁽⁴⁾. El grupo internacional de estudio para los criterios de EB, requiere la presencia de úlcera oral más dos de: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares típicas, lesiones cutáneas típicas o una prueba de patergia cutánea positiva; son criterios diagnósticos, utilizados y reconocidos^(4,5).

Por lo que en la presente investigación reportamos el caso, debido a su rareza, más aún en nuestro medio, lejos del "camino de la seda", la EB puede ser clínicamente y patológicamente subdiagnosticada, por lo que es necesario conocer ésta enfermedad y sus diferentes manifestaciones clínicas, debido a que no existen pruebas de diagnóstico. Las úlceras orales y genitales; así como las lesiones de vasculitis cutáneas son consideradas marcadores de EB y con frecuencia preceden a otras manifestaciones. Las lesiones mucocutáneas ocupan un lugar destacado en la presentación, diagnóstico y actualmente se describe la clasificación fenotípica de ésta enfermedad, que influye en el tratamiento. Por lo tanto, su reconocimiento permite su diagnóstico y tratamiento temprano, con resultados beneficiosos para el pronóstico del paciente.

Presentación del caso

Paciente varón de 66 años, natural de Cerro de Pasco y procedente de Huánuco (15 años). Con historia clínica de 2 años (diciembre 2010), presentó diferentes tipos de lesiones en forma simultánea, como: lesiones nodulares de tipo eritema nodoso ubicadas en cara, pecho, espalda, miembros inferiores, algunas con formación de costras necróticas (figura 1A, 1B, 1C, 1D); dolorosas a la palpación y pústulas, en cara, pecho y espalda (figura 2A, 2B), no encontrándose comedones. Con historia de haber presentado hace años atrás úlceras orales y genitales, dolorosas y recurrentes, padeciendo siete episodios en el último año, con formación de cicatriz en área genital, que con tratamiento con colchicina habían cedido; pero posteriormente se sumaron las lesiones cutáneas descritas anteriormente. Además el paciente refiere dolor articular en rodillas, evaluado por traumatólogo quien diagnostica Artralgia.

Figura 1

Lesiones nodulares de tipo eritema nodoso ubicadas en cara (A), pecho (B), espalda (C), miembros inferiores, algunas con formación de costras necróticas (D); dolorosas a la palpación, de presentación simultánea





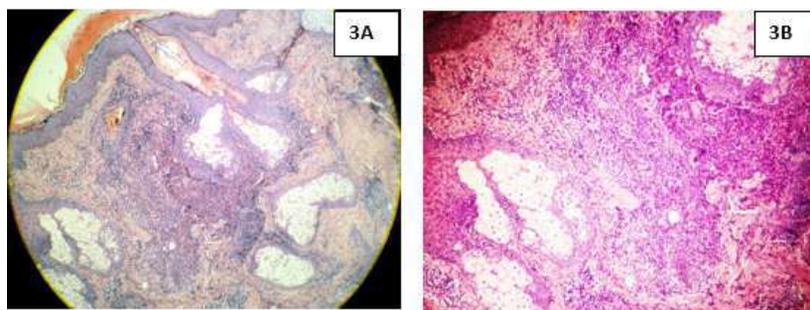
Figura 2
Pústulas en cara (A) (B), pecho y espalda. Ausencia de comedones



Cabe mencionar, que la bioquímica basal del paciente se encontraba dentro de límites normales. Además se realizó descarte de enfermedades que causan inmunosupresión como VIH, con resultado negativo y pruebas de ANCA y ANA negativos.

La biopsia de piel, de la pústula, se encuentra denso infiltrado neutrofilico de distribución perifolicular y periinfundibular superficial y profundo (Figura 3A, 3B). Los cambios son compatibles con una foliculitis aguda; similares cambios se pueden observar en el Fenómeno de Patergia en el contexto de una Enfermedad de Behcet.

Figura 3
(A) 40X, tinción hematoxilina-eosina. Epidermis sin alteración. Denso infiltrado de distribución perifolicular y periinfundibular superficial y profundo. (B) 40X, tinción hematoxilina-eosina. Infiltrado neutrofilico.



La biopsia de piel, del nódulo sin costra superficial, se muestra denso infiltrado de distribución perifolicular y periinfundibular superficial y profundo, que se extiende hasta el panículo adiposo. El compromiso del panículo adiposo, es tanto lobulillar como septal, mixto (figura 4A, 4B). A mayor aumento, se observa infiltrado neutrofilico (figura 5).

Figura 4

(A) 40X, tinción hematoxilina-eosina. Epidermis sin compromiso. Denso infiltrado de distribución perifolicular y periinfundibular superficial y profundo, que se extiende hasta el pániculo adiposo. **(B)** 40X, tinción hematoxilina-eosina. El compromiso del pániculo adiposo, es tanto lobulillar como septal, mixto

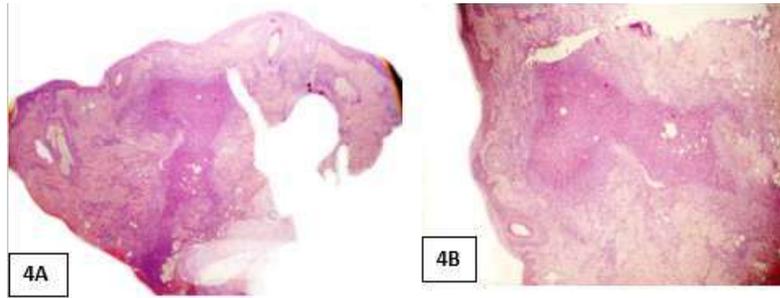
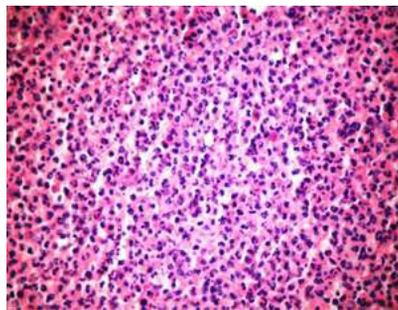


Figura 5

400X, tinción hematoxilina-eosina. Imagen a mayor aumento de la proliferación celular en donde se observa infiltrado neutrofílico



Asociado a colchicina, inicia tratamiento con azatioprina, con mejoría de lesiones cutáneas al segundo mes del tratamiento (Figura 6A,6B).

Figura 6

(A) Ausencia de lesiones en cara. **(B)** Ausencia de lesiones en sien izquierda.



Discusión

La EB es una vasculitis inflamatoria sistémica crónica de curso recurrente-remitente, de etiología desconocida, presenta principalmente lesiones mucocutáneas y afectación ocular^(6,7).

Aunque la etiología de EB aún no está clara, se describe: 1. factores desencadenantes relacionados con infección, están involucrados en el desarrollo de EB en pacientes con predisposición genética, 2. El alelo HLA-B*51, variantes en IL-10 y locus IL-23 – IL-12RB2 son factores genéticos conocidos asociados con EB; entonces los factores desencadenantes incluyen infecciones bacterianas, infecciones virales y autoantígenos

anormales: como HSP (proteína de choque térmico), antígeno S e IRBP (proteína de unión a retinoide interfotorreceptor), posteriormente, los sistemas inmunes innato y adaptativo son activados por estos factores desencadenantes, lo que resulta en la producción de citocinas y quimiocinas; EB se caracteriza por trombosis venosa, aneurismas y oclusiones histopatológicas, la histopatología ha demostrado que las arterias y las venas están infiltradas por neutrófilos y linfocitos, lo que resulta en disfunción endotelial vascular: disfunción endotelial e inflamación vascular neutrofílica son factores clave que median la trombosis en pacientes con EB⁽⁷⁾.

Las manifestaciones mucocutáneas EB, son marcadores de enfermedad: las úlceras orales recurrentes tienen tamaños y formas variadas, las úlceras genitales son recurrentes y dejan cicatrices, las lesiones cutáneas son multivariadas y el fenómeno de patergia, aunque no es tan frecuente, es importante para el diagnóstico⁽⁸⁾.

Manifestaciones mucocutáneas

Las manifestaciones mucocutáneas son marcadores de EB y su reconocimiento puede permitir el diagnóstico y tratamiento⁽⁹⁾. Las úlceras orales están presentes en casi todos los casos, son la manifestación inicial en hasta el 80% de los pacientes y precede a las posteriores en un promedio de 7-8 años; son úlceras dolorosas con bordes bien definidos, halo eritematoso con formación de una pseudomembrana amarillenta o grisácea; se clasifican por su tamaño: en menor (<1 cm) y mayor (>1 cm); aparecen en brotes con un promedio de 9.8 veces al año; las úlceras menores, duran de 7 a 10 días y hasta 4 semanas las úlceras mayores; se ubican preferentemente en la porción no queratinizada de la mucosa oral; pueden dejar cicatrices y secuelas, como disfagia, odinofagia y disnea y clínicamente son indistinguibles de la aftosis oral recurrente⁽¹⁰⁾. Sin embargo, las características que favorecen el diagnóstico de EB incluyen el número de úlceras (> 6), ocurrencia sincrónica de más de una variante clínica, enanema difuso y afectación del paladar blando y orofaríngeo, por lo que, el seguimiento clínico riguroso es el mejor recurso para la aclaración diagnóstica⁽⁸⁾.

Las úlceras genitales, otra manifestación clásica, son similares a las úlceras orales en apariencia y curso; son menos recurrentes; tienen una mayor tendencia a la formación de cicatrices y algunas exhiben bordes necróticos; las lesiones más profundas pueden preceder a la aparición de fístulas, especialmente en mujeres⁽¹¹⁾. En los hombres, el sitio más afectado es el escroto, pero las áreas afectadas pueden incluir prepucio, pene, glande y en algunos casos, epidídimo; en mujeres las úlceras en la vagina y el colon pueden ser oligosintomáticas y la región frecuentemente involucrada son los labios mayores⁽¹²⁾.

Aunque las lesiones cutáneas no son específicas para EB, sí son esenciales para el diagnóstico, su frecuencia varía de 48-88% en pacientes diagnosticados⁽¹¹⁾. Las manifestaciones cutáneas se pueden dividir en lesiones papulo-pústulares, eritema nodoso, tromboflebitis y lesiones vasculíticas; las lesiones iniciales presentan vasculitis leucocitoclástica o agresiones neutrofílicas a los vasos, mientras que las crónicas se caracterizan por vasculitis linfocítica⁽⁸⁾.

Las lesiones pápulo-pustulares son las más frecuentes y se presentan en individuos con respuesta positiva a la prueba de patergia o en personas con afectación articular⁽¹³⁾. Suelen aparecer como pápulas que se convierten en pústulas en 24-48 horas⁽¹⁴⁾. Estas lesiones son estériles y pueden parecerse a la foliculitis o tener una apariencia similar al acné, pero no presentan la lesión elemental del acné que es el comedón, como nuestro paciente. Este último puede ser clínico e histopatológico indistinguible del acné vulgar⁽¹⁵⁾. Una pista para la diferenciación es la ausencia de comedones y una marcada participación de las extremidades⁽¹²⁾. Mala respuesta a las terapias clásicas contra el acné, como antibióticos, es otro indicador⁽¹⁶⁾.

Las lesiones de eritema nodoso (EN) ocurren en un tercio de los pacientes, afectando típicamente las extremidades inferiores; regiones glúteas, cara y cuello también pueden verse afectados; generalmente, no evolucionan con ulceración, duran entre 2-3 semanas y la recurrencia es común⁽¹²⁾. Se puede distinguir del EN clásico por la presencia de vasculitis en exámenes histopatológicos⁽¹⁷⁾. Usualmente se presentan con hiperpigmentación residual⁽⁹⁾.

La tromboflebitis subcutánea a menudo se confunde con lesiones EN^(12,18). Se caracteriza por nódulos eritematosos sensibles, a veces muestra una disposición lineal, las lesiones pueden migrar diariamente dependiendo del segmento vascular afectado, es importante por ser un marcador de otras afectaciones vasculares^(13,19). Las úlceras cutáneas afectan hasta el 3% de los pacientes, son recurrentes y dejan cicatrices; ocurren en varios lugares, como piernas, axilas, senos y regiones interdigitales e inguinales. Para algunos autores, es la manifestación cutánea más específica de EB⁽²⁰⁾. Son comunes en niños afectados⁽²¹⁾. En este grupo de edad, las úlceras perianales y la artralgia son más frecuentes y también se observa un curso clínico grave de uveítis⁽⁹⁾.

Las manifestaciones vasculares pueden aparecer como púrpura palpable, infartos subungueales, o síntomas que imitan cuadros clínicos de enfermedades como el síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y eritema multiforme⁽¹²⁾. En estos casos, la presencia de otros signos de EB o la presencia de HLA-B*51 pueden ayudar al diagnóstico diferencial⁽²²⁾. Además, Schreiner y Jorizzo postulan que solo las lesiones con reacción vascular

neutrofílica o vasculitis leucocitoclástica documentada pueden atribuirse a EB⁽²³⁾.

Patergia se define como un estado alterado de la respuesta del tejido a un mínimo traumatismo por punción con aguja, que refleja una respuesta exacerbada del sistema inmune innato⁽¹⁸⁾. Es la manifestación cutánea más específica de EB⁽²⁰⁾. Son comunes en niños afectados⁽²¹⁾.

Manifestaciones oculares

La enfermedad ocular, más común entre los hombres, afecta retina y úvea, que ocurre en 30-70% de los pacientes, causando ceguera en 25% de ellos; suele aparecer 2-3 años después de la aparición de úlceras orales y/o genitales, pero puede ser la primera manifestación de la enfermedad en 10-20% de los casos; se caracteriza por episodios recurrentes, bilaterales, uveítis crónica no granulomatosa, que afecta la parte anterior, posterior o ambos segmentos (panuveítis) del ojo; un tercio de los pacientes pueden presentar hipopión o acumulación de pus en la cámara anterior del ojo⁽⁸⁾. Otras manifestaciones incluyen iridociclitis, queratitis, epiescleritis, escleritis, vitritis, hemorragia vítrea, vasculitis retiniana, oclusión venosa retiniana, neovascularización retiniana y neuritis óptica, éstos hallazgos están relacionados significativamente con la reducción de la agudeza visual^(9,15,24).

Manifestaciones neurológicas

El deterioro neurológico ocurre en 5-10% de los pacientes, afectando principalmente a hombres; ocurre aproximadamente cinco años después del inicio de la enfermedad, afecta principalmente al sistema nervioso central y al sistema nervioso periférico en menor medida; ésta participación puede ser parenquimatosa, no parenquimatosa o ambos; en el primer caso, afecta el tronco encefálico y/o ganglios basales, relacionado con un peor pronóstico y la enfermedad cerebral no parenquimatosa comprende trombosis venosa cerebral, vasculitis arterial y meningitis aséptica, su pronóstico es desfavorable en todas sus formas⁽⁸⁾. La resonancia magnética es importante incluso para el diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple^(9,15,24).

Manifestaciones vasculares

La trombosis venosa profunda de las extremidades es la forma más común de afectación vascular junto con trombosis venosa superficial recurrente, los hombres son más afectados que las mujeres, la trombosis venosa profunda de las extremidades ocurre en 30-40% de los pacientes y la trombosis de la vena cava inferior o superior se informa en 0.2-9% de casos y la afectación cardíaca incluye pericarditis, miocarditis, prolapso de la válvula mitral, trombosis intracardiaca, fibrosis del endomiocardio, miocardiopatía y lesiones de la arteria coronaria⁽⁸⁾.

Manifestaciones articulares

Se informa afectación conjunta en 45-60% de los pacientes con EB e incluye artralgiyas y monoartritis no erosiva y no deformante o poliartitis; afecta rodillas, tobillos, caderas, codos, muñecas; con infiltrados sinoviales inflamatorios neutrofílicos y mononucleares y trombosis de pequeños vasos⁽⁸⁾. Tratamiento antiinflamatorio generalmente es efectivo con un buen pronóstico^(9,24). Espondiloartritis anquilosante fue descrito en el 10% de los casos por Hatemi et al. seudofoliculitis fue la manifestación más asociada a esta implicación⁽¹⁵⁾.

Manifestaciones gastrointestinales

El tracto gastrointestinal se ve afectado en 3-26% de los pacientes, variando en diferentes poblaciones, siendo más frecuente en Japón que en Medio Oriente y el Mediterráneo; inflamación y ulceración de la mucosa puede ocurrir en todo el tracto gastrointestinal, pero especialmente en la región ileocecal donde la presencia de grandes úlceras ovoides se puede observar, el diagnóstico diferencial debe hacerse con Enfermedad de Crohn⁽⁸⁾. La cápsula endoscópica demostró ser importante para la detección de lesiones del intestino delgado^(9,15).

Diversos

En un estudio retrospectivo, 16 de 618 fueron afectados, 6 tenían glomerulonefritis crónica, uno tenía acidosis tubular, ocho tenían estenosis de la arteria renal y uno tenía trombosis de la vena renal⁽²⁴⁾. La presencia de fatiga en enfermedades inflamatorias ha sido objeto de investigaciones recientes, su gravedad e impacto en EB son similares a otras enfermedades como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante; afecta a ambos sexos, sin diferencias entre subgrupos con diferentes órganos involucrados y aquellos con enfermedad activa son más afectados; depresión, ansiedad y disfunción física puede estar asociada⁽⁸⁾.

Los pensamientos suicidas fueron más frecuentes entre los pacientes con implicación de otros órganos que no sean aquellos con formas mucocutáneas, señalando la precaución que se debe tomar en el cuidado de estos pacientes⁽²⁴⁾.

En el estudio histopatológico, se describe, infiltrado linfocitocítico dérmico con neutrófilos; a veces vasculitis leucocitoclástica; paniculitis septal y/o lobular; denso infiltrado perivascular de neutrófilos sin cambios fibrinoides en lesiones patérgicas⁽²⁵⁾.

La atención multidisciplinaria al paciente es esencial para el manejo de EB, como lo es para otras enfermedades: reumatólogos, dermatólogos, oftalmólogos, neurólogos, cirujanos cardiovasculares y gastroenterólogos son miembros del equipo multidisciplinario⁽²⁶⁾.

La creciente evidencia apoya que, dentro de Síndrome de Behcet (SB), diferentes fenotipos se pueden distinguir, caracterizados por grupos de implicaciones coexistentes, a saber, se han reportado tres fenotipos principales de SB: (a) el fenotipo mucocutáneo y articular, (b) el fenotipo extraparenquimatoso neurológico y vascular periférico, y (c) el fenotipo parenquimatoso neurológico y ocular; así, las estrategias terapéuticas podrían adaptarse a las necesidades específicas del paciente; según la literatura disponible, los pacientes SB que llevan: 1. El fenotipo "mucocutáneo y articular" deberían comenzar un tratamiento de primera línea con colchicina, solo o en combinación con corticosteroides, mientras que azatioprina puede considerarse en pacientes resistentes o intolerantes a la colchicina, el uso de anti-TNF- ∞ o IFN ∞ debe reservarse para formas verdaderamente refractarias o severas⁽²⁾. En pacientes que presentan el fenotipo "extraparenquimatoso neurológico y vascular periférico", uso de inmunosupresores y anticoagulantes se debe recomendar en pacientes seleccionados, los inmunosupresores tradicionales (principalmente azatioprina) deberían comenzar como tratamiento de primera línea, mientras que los agentes anti-TNF- ∞ representan un tratamiento válido de segunda línea; IFN ∞ , puede ser una alternativa prometedora. En cuanto al fenotipo "parenquimatoso neurológico y ocular" se recomienda el tratamiento de primera línea con azatioprina después de una terapia inducción con dosis altas de esteroides; en pacientes con una presentación severa, o aquellos que son intolerantes o refractarios a azatioprina, se deben usar medicamentos anti-TNF- ∞ ; sin embargo, se deben realizar estudios comparativos para evaluar si este enfoque terapéutico basado en el fenotipo está asociado con una mejor efectividad en comparación con el clásico enfoque basado en órganos⁽²⁷⁾.

Otros autores, recomiendan un tratamiento basado en órganos afectados, cómo resumimos en la siguiente tabla 1⁽²⁸⁾.

Tabla 1
Enfoque terapéutico basado en órganos

Órgano involucrado	Tratamiento recomendado
Mucocutáneo	Colchicina, azatioprina, interferón ∞ y antagonistas FNT ∞
Enfermedad ocular	Azatioprina, corticosteroide local o sistémico, ciclosporina, infliximab (en combinación con azatioprina y corticosteroides) e interferón ∞
Tracto gastrointestinal	Sulfasalazina, corticosteroides, azatioprina, antagonistas FNT ∞ y Talidomida. En emergencia, procedimientos quirúrgicos, como ileocelectomía o hemicolectomía
Sistema músculo-esquelético	Colchicina, interferón ∞ , azatioprina y antagonistas FNT ∞
Sistema cardiovascular	Corticosteroides, azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida
Sistema nervioso central	Corticosteroides, interferón ∞ , azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate y antagonistas FNT ∞

En conclusión: Aunque es una enfermedad rara, en nuestro medio; se debe conocer de la Enfermedad de Behcet, ya que puede ser clínicamente y patológicamente subdiagnosticada, existiendo algunos casos reportados en Perú. Es importante saber sus diferentes manifestaciones clínicas, debido a que no existen pruebas de diagnóstico específicas aceptadas. El diagnóstico EB se basa principalmente en los síntomas, en nuestro caso: mucocutáneos y articulares. Además, para el tratamiento es necesario conocer ambos enfoques, el enfoque clásico basado en órganos y el moderno basado en el fenotipo, que para la presentación muco-cutánea son similares.

Contribución de la autora

La autora Paucar-Lescano P., participo en: concepción de la idea del manuscrito, análisis del estudio, redacción del primer borrador del artículo, metodología, recolección de datos, edición crítica del artículo, aceptación del contenido final del artículo y aprobación de la versión final para publicación.

Bibliografía

1. Toro A, Pinto L, Velásquez C, Márquez J. Enfermedad de Behcet (Behcet's disease). Rev Colomb Reumatol. 2009; 16(1): 97-111. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232009000100007
2. Sung Bin C, Suhyun C, Dongsik B. New Insights in the Clinical Understanding of Behçet's Disease. Yonsei

- Med J.2012; 53(1): 35-42. doi: 10.3349/ymj.2012.53.1.35.
3. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016; 43: 620–32. Doi: 10.1111/1346-8138.13381.
 4. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2007. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08116.x.
 5. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* (1990) 335:1078–80. Acceso disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1970380/>
 6. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front. Immunol.* 2019; 10:1067. doi: 10.3389/fimmu.2019.01067.
 7. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G Immunopathogenesis of Behçet's. Disease. *Front. Immunol.* 2019;10:665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665.
 8. Rios M, Barreto V, Campos L. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452-64. doi: 10.1590/abd1806-4841.20177359.
 9. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights.* 2016;7:4. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1
 10. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, Takcı Z, Önder Y, Çıtıl R, et al. Investigation of Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis Frequency: The Highest Prevalence in Turkey. *Balkan Balkan Med J.* 2016; 33:390-5. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.15101
 11. Lee S, Bang D, Lee E, Sohn S. Behçet's Disease: a guide to its clinical understanding. [Internet] New York: Springer-Verlag; 2001. [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-56455-0>. Doi: 10.1007/978-3-642-56455-0.
 12. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2007; 48:573-85. doi: 10.3349/ymj.2007.48.4.573
 13. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016; 43:620-32. doi: 10.1111/1346-8138.13381.
 14. Ergun T, Gürbüz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol.* 1998; 37:194-6. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00276.x.
 15. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2016: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34:10-22. PMID: 27791958.
 16. De Carvalho VO, Abagge KT, Giraldo S, Kamoi TO, Assahide MK, Fillus Neto J, et al. Behçet disease in a child - emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol.* 2007;24: E57-62. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00442.x.
 17. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22:379-90. doi: 10.1097/0000372-200010000-00001.
 18. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathology test: innately useful? *Arch Dermatol Res.* 2010; 302:155-68. doi: 10.1007/s00403-009-1008-9.
 19. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 1997; 38:380-9. doi: 10.3349/ymj.1997.38.6.380.
 20. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72:286. PMID: 1357889.
 21. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty-eight cases of juvenile -onset Adamantiades - Behçet disease in Germany. *Dermatology.* 1999; 199:15-9. doi:10.1159/000018197.
 22. Karadoğan SK, Başkan EB, Alkan G, Sarıcaoğlu H, Tunali S. Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behçet disease: a true association or simply co-morbidity? *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10:331-5. doi: 10.2165/11310790-000000000-00000.
 23. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin.* 1987; 5:769-78. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70523-2.
 24. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014–2015 literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33:S3-14. PMID: 26487500.
 25. Chimenti M, Di Stefani A, Conigliaro P, Saggini A, Urbani S, Giunta A, et al. Histopathology of the skin in rheumatic diseases. *Reumatismo.* 2018; 70 (3): 187-198. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1049.
 26. Esatoglu S, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 2017;10: 309–319. doi: 10.2147/JMDH.S93681.
 27. Bettiol A, Hatemi G, Vannozi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10:2830. doi: 10.3389/fimmu.2019.02830.
 28. Rotondo C, Lopalco G, Iannone F, Vitale A, Talarico R, Galeazzi M, et al. Mucocutaneous Involvement in Behçet's Disease: How Systemic Treatment Has Changed in the Last Decades and Future Perspectives. *Mediators of Inflammation.* 2015; 451675:10. doi: 10.1155/2015/451675.

IMAGEN EN MEDICINA

Enfermedad de Bowen con diferenciación Pagetoide

Bowen's disease with Pagetoid differentiation

Andrei Kochubei-Hurtado^{1,a}, Nazario Ortiz-Muchotrigo^{2,b}

¹Hospital II Huánuco, Perú

²Hospital Santa Rosa Lima, Perú

^aDermatólogo, ^bAnatomo Patólogo

Paciente mujer de 77 años de edad, acude al servicio de dermatología por lesión pigmentada en mama derecha de 2 años que crece; niega otras molestias. Al examen preferencial, en piel se evidencia lesión única pigmentada de 2.5 por 1 cm con zonas no estructuradas y leve descamación (Figura 1).

Figura 1

Lesión única pigmentada



Citar como: Kochubei-Hurtado A, Ortiz-Muchotrigo N. Enfermedad de Bowen con diferenciación Pagetoide. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 115-117.
<https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1392>

Correspondencia a: Andrei Kochubei: pielyanexos@hotmail.com

Orcid: Kochubei-Hurtado A.: <https://orcid.org/0000-0001-6466-3311>
Ortiz-Muchotrigo N.: <https://orcid.org/0000-0003-4290-3112>

Conflicto de interés: El autor no declara algún conflicto de interés.

Financiamiento: La investigación fue autofinanciada por el autor.

Editor: Kovy Arteaga, UNHEVAL

Recibido: 29 de marzo de 2022
Aprobado: 10 de abril de 2022
En línea: 30 de abril de 2022

Copyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Se realizó biopsia de piel, con el siguiente resultado: Epidermis cubierta con hiperqueratosis, pérdida de la arquitectura, presencia células grandes núcleo hiper cromático intraepitelial, con halo claro perinuclear (Foto 20X). En el detalle de la imagen se aprecia epidermis reemplazado por células neoplásicas, núcleo grado, citoplasma amplio y claro (Foto 40X) (Figura 2 y 3).

Figura 2

Biopsia de piel a aumento 20X

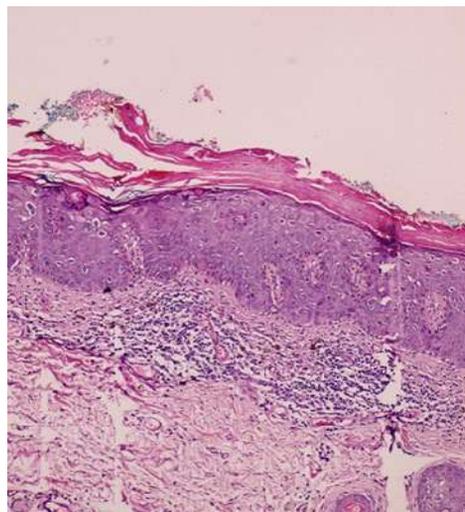
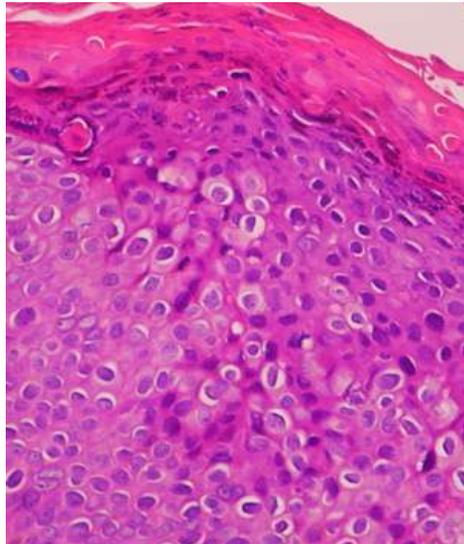
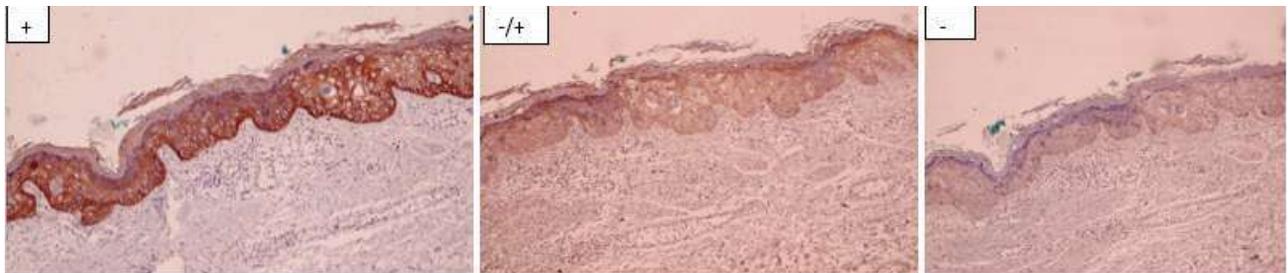


Figura 3
Biopsia de piel a aumento 40X



Con esa histología, podría caber como diagnóstico Enfermedad de Paget extramamario, melanoma pagetoide y enfermedad de Bowen pagetoide. Para diferenciar el caso, se realizó inmunohistoquímica obteniendo lo siguiente: Queratina de alto peso molecular positivo (+); citoqueratina CK7 (-/+) y Melan A negativo (-) (Fotos 20X en ese orden).

Figura 4
Queratina de alto peso molecular positivo (+); citoqueratina CK7 (-/+) y Melan A negativo (-)



La enfermedad de Bowen es un carcinoma de células escamosas intraepidérmico, con potencial invasor; que se presenta con mayor incidencia en mayores de 60 años y en zonas fotoexpuestas⁽¹⁾; siendo descrita por Bowen JT en 1912. La lesión clínica típica es una fina placa eritematosa que puede tener escamas o costas y medir hasta varios centímetros de tamaño; de bordes irregulares con crecimiento lento. Existen variantes verrugosas, erosionadas, nodulares y pigmentadas⁽²⁾. El tratamiento consiste en extracción quirúrgica como primera opción porque se puede ver los márgenes; en los casos que no se pueda la cirugía existen electrocoagulación, crioterapia, 5-fluoruracilo, imiquimod 5%, láser, radioterapia o terapia fotodinámica⁽³⁾.

La importancia del artículo radica, en la presentación clínica inusual, al ser una lesión pigmentada y en zona no fotoexpuesta. Además, la variante pagetoide de la enfermedad de bowen se presenta solo en 5% de los casos, siendo necesario para diferencia de otras patologías la inmunohistoquímica, como se realizó en nuestra paciente⁽⁴⁾.

Se concluye que el paciente en mención presentó la Enfermedad de Bowen con diferenciación pagetoide, con márgenes quirúrgicos libres.

Contribución de los autores

Kochubei-Hurtado Andrei y Ortiz-Muchotrigo Nazario, participaron en todo el proceso de redacción del manuscrito.

Criterios éticos

El paciente firmó un consentimiento informado.

Referencias

1. Aguilar-Neville S, Di Martino-Ortiz B, Rodríguez-Masi M, Bolla de Lezcano L, Ávila M, Escobar-Ortiz E. Enfermedad de Bowen de localización inusual. An. Fac. Cienc. Méd. [Internet]. 2019 [citado el 08 de agosto de 2021]; 52(2):53-58. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v52n2/1816-8949-anales-52-02-53.pdf>
2. Rodríguez-Morales J, De-Armas-Ramírez E. Enfermedad de Bowen. Acta Médica del Centro [Internet]. 2013 [citado el 09 de agosto de 2021]; 7(3). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/17/252>
3. Victoria-Martínez A, Martínez-Leborans L, Ortiz-Salvador J, Pérez-Ferriols A. Tratamiento de la enfermedad de Bowen con terapia fotodinámica y ventajas de la aplicación secuencial de imiquimod tópico. Actas Dermosifiliogr. 2017; 108(2):e9-e14. doi: 10.1016/j.ad.2016.02.017
4. Di-Martino B, Lezcano L, Moreno T, Boggino H. P63, marcador de diferenciación entre la enfermedad de Bowen pagetoide y la enfermedad de Paget extramamaria. Piel 2015. 30 (7): 462 – 472. doi:10.1016/j.piel.2015.01.012

IMAGEN EN MEDICINA

Cristalizaciones de secreción cervical humana periovulatoria

Crystallizations of human periovulatory cervical secretion

Manuel Cortés¹, Pilar Vigil²

¹Biólogo, Magíster y Doctor en Ciencias. Decano de la Facultad de Educación y Miembro del Comité Académico del Programa de Magíster en Ciencias Químico Biológicas, Universidad Bernardo O'Higgins, Santiago, Chile.

²Médica Cirujana, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Doctora en Ciencias Fisiológicas. Profesora Asociada, Vicerrectoría de Comunicaciones, Pontificia Universidad Católica de Chile. Directora Médica, Reproductive Health Research Institute, Santiago, Chile.

El proceso reproductivo en mamíferos como los humanos involucra una serie de eventos moleculares y celulares altamente coordinados, continuos y graduales, orientados a que se produzca la fecundación⁽¹⁾. La secreción (moco) cervical cumple funciones importantes en el proceso reproductivo humano y de otras especies, siendo una de las principales el seleccionar a los espermatozoides que ascienden por el cérvix⁽²⁾. El objetivo de este artículo es presentar las características generales de cristalizaciones de secreción cervical humana obtenida en período periovulatorio.

Se analizó en el laboratorio de fisiología reproductiva humana una muestra de moco cervical obtenida de una mujer múltipara de 30 años de edad, en período periovulatorio. La paciente dio consentimiento informado para el estudio de la muestra. Se tomó una alícuota de secreción cervical, la cual se dejó desecar durante 15 min a temperatura ambiente usando la técnica de esparcido (*spread-out*) de dicha muestra de moco mediante una aguja, sobre un portaobjeto⁽³⁾. Luego de la deshidratación, la muestra fue observada mediante microscopía de luz. Se encontraron cristalizaciones arborescentes, destacando aquellas similares a helechos u hojas de palma (**Figura 1 y Figura 2**), conocido esto como fenómeno de *ferning*. Se ha reportado que durante el período periovulatorio —caracterizado por altos niveles estrogénicos— existirían distintos subtipos de secreción cervical⁽³⁾.

Figura 1

Cristalización de moco cervical humano en período periovulatorio. Se observa un arreglo cristalino arboriforme, similar a frondas de helecho u hojas de palma. En algunos casos es posible identificar un eje central () del cual surgen ramificaciones menores en ángulo de 90° (sin tinción, aumento 200 X).*



Citar como: Cortés M, Vigil P. Cristalizaciones de secreción cervical humana periovulatoria. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 119-120. <https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1323>

Correspondencia a: Manuel Cortés, Correo: cortesmanuel@docente.ubo.cl

Orcid: Cortes M.: <https://orcid.org/0000-0003-0845-7147>
Pilar V.: <https://orcid.org/0000-0002-0449-3880>

Conflicto de interés: Declaramos no tener conflicto de interés.

Financiamiento: El estudio fue de carácter autofinanciado.

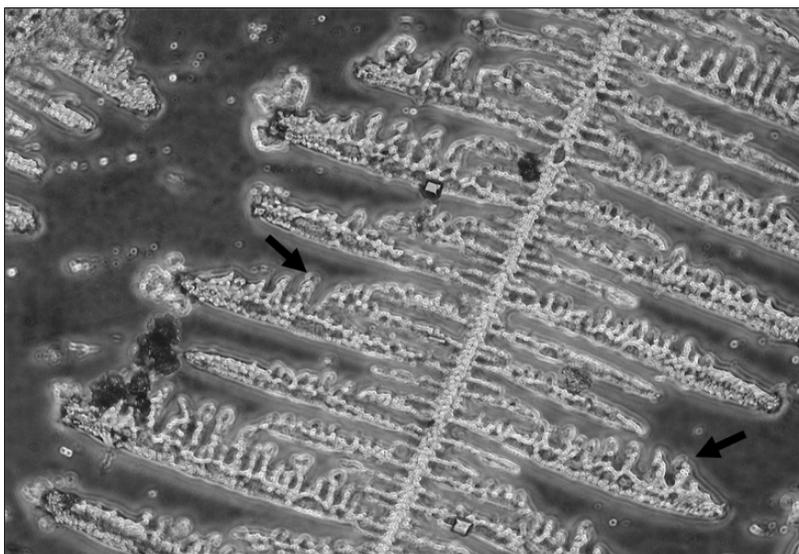
Editor: Kovy Arteaga, UNHEVAL

Recibido: 27 de diciembre de 2021
Aprobado: 20 de abril de 2022
En línea: 30 de abril de 2022

Copyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Figura 2

Cristalización de moco cervical humano en período periovulatorio. Este arreglo posee estructura con un eje principal recto y ramificaciones que protruyen en un ángulo de 90° desde las cuales pueden originarse pequeñas indentaciones (flechas), nuevamente en un ángulo de 90°, similar a lo reportado como cristalización tipo L por otros autores (3) (sin tinción, aumento 400 X).



Estos arreglos geométricos revelarían la interacción entre los electrolitos y las glicoproteínas mucinas presentes en la secreción, haciéndose evidentes durante la cristalización por deshidratación.

La investigación de las características bioquímicas y de las funciones fisiológicas de la secreción cervical, así como la promoción de su estudio es importante para que se pueda comprender en mayor profundidad el proceso reproductivo humano en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas(4). En este sentido, el análisis de la estructura y la ultraestructura de la secreción cervical(2) es una herramienta muy valiosa para la enseñanza y el entrenamiento investigativo de los profesionales del área biomédica que se dedicarán a la clínica, la investigación o la docencia en el área de reproducción.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en todo el proceso de la investigación.

Criterios éticos

El paciente firmó un consentimiento informado.

Referencias

1. Cortés ME, Cristi Recabarren E, Teuber Lobos C, Vargas GG, Vigil P. Coordinated, Continuous and Gradual: The Wonder Behind the Genetic Control of Human Embryo Development [Internet]. Melaka: Malaysia Technical Scientist Association; 2018 [citado el 20 de diciembre de 2020]. Disponible: <https://www.researchgate.net/publication/350749273>
2. Cortés ME, López-Castro RI, González F, Salgado AM, Vigil P. Ultrastructure of Heifer Cervical Mucus Obtained at Estrus: A Scanning Electron Microscopy Study [Internet]. Melaka: Malaysia Technical Scientist Association; 2018 [citado el 21 de diciembre de 2020]. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/350749200_Ultrastructure_of_Heifer_Cervical_Mucus_Obtained_at_Estrus_A_Scanning_Electron_Microscopy_Study
3. Menárguez M, Pastor LM, Odeblad E. Morphological characterization of different human cervical mucus types using light and scanning electron microscopy. Hum Reprod. 2003; 18(9): 1782–9. doi: 10.1093/humrep/deg382
4. Vigil P, Cortés ME. Cristalización y ultraestructura de la secreción cervical humana. Acta Bioquímica Clínica Latinoam [Internet]. 2020 [citado el 30 de agosto de 2020]; 54(3): 337–8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53564518009>

IMAGEN EN MEDICINA

Infección por larva migrans cutánea en una niña brasileña, Ceilandia 2018

Cutaneous larva migrans infection in a brazilian girl, Ceilandia 2018

Dana Molina-Piedra^{1,a}, Yailin Pérez-Díaz^{1,a}, Adalberto Martínez-Castellón²

¹Policlínico docente Manuel Piti Fajardo Santo Domingo Villa Clara, Cuba.

²Policlínico docente Dr Enrique Barnet, Lajas. Cienfuegos, Cuba.

^aEspecialista de Primer grado en Medicina General Integral; b Especialista de Primer grado en Pediatría.

Paciente femenino de 9 años con antecedentes de jugar frecuentemente descalza en terrenos arenosos, se presenta en consulta con lesiones en región lateral de la pierna derecha de aspecto eritemato-papular al inicio, pruriginosas, elevadas y con trayecto lineal (Figura 1)

Figura 1

Lesiones de tracto lineal en pierna derecha.



Citar como: Molina-Piedra D, Pérez-Díaz Y, Martínez-Castellón A. Infección por larva migrans cutánea en una niña brasileña, Ceilandia 2018. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 121-122.
<https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1306>

Correspondencia a: Dana Molina;
Correo: danamolina@infomed.sld.cu

Orcid: Molina-Piedra D.:
<https://orcid.org/0000-0001-9653-037X>
Pérez-Díaz Y.:
<https://orcid.org/0000-0002-7211-1215>
Martínez-Castellón A.:
<https://orcid.org/0000-0001-8310-8890>

Conflicto de interés: Declaramos no tener conflicto de interés.

Financiamiento: La investigación fue autofinanciada por los autores.

Editor: Kovy Arteaga, UNHEVAL

Recibido: 24 de noviembre de 2021

Aprobado: 20 de abril de 2022

En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera

Se realizó el diagnóstico de larva migrans y se inició tratamiento con albendazol 400 mg en 24 horas durante siete días con evolución satisfactoria hasta la curación.

La larva migrans es una patología común en zonas tropicales y subtropicales. El diagnóstico de esta parasitosis se basa en la anamnesis, las características clínicas de topografía y morfología, las áreas del cuerpo que se encuentran más expuestas y en contacto con la tierra contaminada con las heces de animales infestados. Las larvas penetran en las zonas cutáneas no protegidas por lo que se observan las lesiones frecuentemente en piernas y troncos^(1,2,3,4).

Contribución de los autores

Los autores contribuyeron en todos los procesos del manuscrito.

Criterios éticos

El paciente firmó un consentimiento informado.

Referencias

1. Domenech-Cañete I, Rodríguez-Peña M, Godoy-Millo Y, Palacios-Nápoles E. Larva migrans cutánea en un adolescente. AMC [Internet]. 2013 [citado el 7 de abril de 2021]; 17(1): 87-91. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000100013
2. Sánchez-Vega JT, Cruz-Torres DM, Rodríguez-Villegas IM, et al. Larva

- migrans. Comunicación de un caso clínico y breve revisión de la literatura. Rev Cent Dermatol Pascua [Internet]. 2018 [citado el 12 de abril de 2021];27(2):55-59. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82996>
3. Rocha-Marcia J, Weber-Douglas M, Costa-Jales P. Prevalencia de larvas migrans en suelos de parques públicos de la ciudad de Redenção, estado de Pará, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2019 ; 10: e201901607. doi:10.5123/s21766223201901607.
 4. Pérez-Ruch M, Rodríguez-Fernández O, Barceló-Reyes B, Sanchén-Casas A. Larva migrans cutánea: reporte de cuatro casos. AMC [Internet]. 2014 [citado el 12 de abril de 2021]; 18(2): 218-225. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552014000200008&script=sci_abstract

IMAGEN EN MEDICINA

Proceso de *stieda* sintomático

Simtomatic stieda's process

Luis G. Domínguez-Gasca¹, Luis G. Domínguez-Carrillo²

¹Ortopedista. Cirugía Articular. División de Cirugía del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato. México.

²Especialista en Medicina de Rehabilitación. Catedrático de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

Femenino de 23 años, practicante de balompié, con evolución de 3 meses, caracterizada por dolor en cara postero-lateral de tobillo, que incrementa con la flexión plantar.

Figura 1

Imágenes de resonancia magnética (A) en corte sagital, (B) corte coronal en vista posterior de tobillo izquierdo mostrando: procesos de Stieda (flecha) con longitud de 12 mm, en femenino de 23 años, con síndrome de pinzamiento posterior de tobillo



El proceso de Stieda⁽¹⁾ (PS), descrito en 1869, corresponde a la calcificación extensiva del tubérculo lateral de la cara posterior del astrágalo. Es producto de un centro de osificación secundario del aspecto lateral del astrágalo, el cual normalmente calcifica y se fusiona entre los 7 y 13 años; El reporte de Cicek *et al*⁽²⁾ en estudio nacional de Turquía, indica prevalencia de PS de 16,7%, con relación de género de 2:1 predominando el masculino; no obstante considerarse una variante normal, cuando su longitud⁽³⁾ es mayor de 10 mm, puede llegar a originar: tenosinovitis del músculo flexor largo del hallux, osteocondritis de tobillo, enfermedad de la articulación subastragalina y fractura de su base; siendo el principal factor desencadenante del síndrome de pinzamiento posterior del tobillo agudo o crónico, que se caracteriza por dolor en la región posterolateral del tobillo durante la flexión plantar⁽⁴⁾. El estudio de elección para su diagnóstico es la radiografía lateral de tobillo, siendo necesaria su resección ya sea abierta o por artroscopia⁽⁵⁾ cuando la sintomatología no mejora con tratamiento conservador.

Citar como: Domínguez-Gasca LG, Domínguez-Carrillo LG. Proceso de stieda sintomático. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 123-124. <https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1076>

Correspondencia a: Luis Gerardo Domínguez- Gasca; Correo: lgdominguez@hotmail.co

Orcid: Domínguez-Gasca LG: <https://orcid.org/0000-0002-4773-2140>
Domínguez-Carrillo LG: <https://orcid.org/0000-0002-1985-4837>

Conflicto de interés: Declaramos no tener conflicto de interés.

Financiamiento: La investigación fue autofinanciada por los autores.

Editor: Kovy Arteaga, UNHEVAL

Recibido: 07 de mayo de 2021
Aprobado: 20 de abril de 2022
En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Contribución de los autores

Contribución única por Luis Gerardo Domínguez Gasca.

Criterios éticos

El paciente firmo un consentimiento informado.

Referencias

1. Stieda L. Ueber secundäre fußwurzelknochen. Arch Physiol Wissensch Med 1869; 108-111.
2. Cicek Esin Derin, Bankaoglu Müjdat. Prevalence of Elongated Posterior Talar Process (Stieda Process) Detected by Radiography. Int. J. Morphol. 2020; 38: 894-898. doi:10.4067/S0717-95022020000400894.
3. Vasconcellos AH, Mey L, Tan M, Fortes MM, et al. "Os Trigonum" y "Proceso de Stieda" en el Síndrome del Impacto Posterior del Tobillo. Int. J. Morphol.

-
- 2013;31:1223-1226. doi:10.4067/S0717-95022013000400013.
4. Hayashi D, Roemer FW, D'Hooghe P, Guermazi A. Posterior ankle impingement in athletes: Pathogenesis, imaging features and differential diagnoses. *Eur J Radiol* 2015;;84:2231-2241. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.07.017
 5. Yilmaz C, Eskandari MM. Arthroscopic excision of the talar Stieda's process. *Arthroscopy*. 2006; 22: 225.e1-225.e3. doi: 10.1016/j.arthro.2005.11.004.

CARTA AL EDITOR

Lactancia materna y COVID-19

Breastfeeding and COVID-19

Javier S. Orozco-Muñoz¹, Jorge D. Tascón-Hernández¹, Valentina Patiño-Pérez², Angélica L. Astaiza-Puerta², Maby A. Alvear-Muñoz²

¹Grupo de Investigación Salud, Familia y Sociedad. Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Cauca, Colombia.

²Grupo de Investigación Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Cauca, Colombia.

Sr. Editor

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 anunció la pandemia por SARS-CoV-2, un virus ARN de cadena simple que produce la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Desde entonces nos enfrentamos a un problema de salud pública de alto impacto en los entornos sociales, económicos y psicológicos de la población a nivel mundial. Si bien los pacientes con comorbilidades previas y mayores de 65 años son los más frecuentemente afectados, se ha observado una menor incidencia, severidad y mortalidad en la población pediátrica, especialmente en los recién nacidos; sin embargo, hasta la fecha no se conoce con exactitud el daño potencial a largo plazo que pueda tener el COVID-19⁽¹⁾. Por su parte, la presentación clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta presentar cuadros clínicos con síntomas respiratorios que van de leves a severos, además de diarrea, síntomas constitucionales, alteraciones olfativas y falla multiorgánica, entre otros^(1,2,3).

La evidencia científica ha demostrado que la transmisión ocurre principalmente por medio de gotas respiratorias o contacto con secreciones infectadas; no obstante, no hay evidencia suficiente acerca de eventos de transmisión vertical, incluyendo la infección intrauterina y la lactancia materna. Este último escenario es de gran relevancia puesto que aún existen dudas e incertidumbre sobre los cuidados y riesgos asociados al amamantamiento por parte de madres sospechosas o infectadas por COVID-19⁽²⁾. En relación con lo anterior, la lactancia materna es esencial en los primeros meses de vida del recién nacido puesto que disminuye la morbimortalidad neonatal, del lactante menor y del lactante mayor; adicionalmente, brinda los nutrientes y protección inmunológica necesaria en los primeros meses de vida, fomentando un intercambio dinámico y bidireccional entre el binomio madre-hijo, y constituyendo así la piedra angular del bienestar del lactante. Por esta razón, la OMS recomienda la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida, continuando idealmente hasta por lo menos los 2 años^(2,4,5).

La leche materna tiene un papel fundamental en la respuesta inmunológica del recién nacido contra virus y bacterias; es necesario recordar que este es un alimento natural producido por la madre y que contiene proteínas, aminoácidos, iones, caseína, proteína del suero, lactoferrina, inmunoglobulina A secretora y muchas otras sustancias con actividad biológica que actúan sobre la maduración intestinal y funciones de estimulación inmunológicas^(1,4). A raíz de esto, son muy pocos los casos en los que se contraindica la lactancia materna, ya sea directa o posterior a extracción manual, estos pocos casos pueden incluir la infección por VIH en la madre, citomegalovirus en lactantes prematuros y virus linfotrópico de células T humanas, cada una de estas con las consideraciones necesarias según directrices de sociedades científicas reconocidas⁽⁵⁾.

La práctica de la lactancia materna en el contexto de la pandemia por COVID-19 tiene muchos matices; los estudios han demostrado que la lactancia materna exclusiva brinda mayor cantidad de beneficios cuando se compara con la baja probabilidad de transmisión vertical de SARS-Cov-2. Cabe aclarar que aquellos casos en los que no se haya dado un contacto estrecho con alguien positivo para COVID-19 no es necesario implementar precauciones especiales para la lactancia materna⁽⁵⁾ Por lo anterior, ante los distintos escenarios que pueden surgir ante la infección por SARS-CoV-2 se realizan las recomendaciones enunciadas (Tabla 1).

Citar como: Orozco-Muñoz JS, Tascón-Hernández JD, Patiño-Pérez V, Astaiza-Puerta AL, Alvear-Muñoz MA. Lactancia materna y COVID-19. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(2): 125-126.
<https://doi.org/10.35839/repis.6.2.1373>

Correspondencia a: Javier Orozco;
Correo: jsorozco@unicauca.edu.co

Orcid: Orozco-Muñoz J.:
<https://orcid.org/0000-0002-6287-6839>
Tascón-Hernández J.:
<https://orcid.org/0000-0002-3410-4874>
Patiño-Pérez V.:
<https://orcid.org/0000-0002-5029-1067>
Astaiza-Puerta A.:
<https://orcid.org/0000-0002-9091-6914>
Alvear-Muñoz M.:
<https://orcid.org/0000-0002-0337-8557>

Conflicto de interés: Ningún conflicto de interés por declarar.

Financiamiento: La investigación fue autofinanciada por los autores.

Editor: Kovy Arteaga, UNHEVAL

Recibido: 02 de marzo de 2022

Aprobado: 20 de abril de 2022

En línea: 30 de abril de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Tabla 1
Recomendaciones sobre lactancia materna según diversos escenarios de infección por SARS-CoV-2 del binomio madre-hijo

Escenario	Recomendación
Madre gestante positiva para SARS-CoV-2 antes o durante el parto, con buen estado clínico.	Animar a amamantar con todas las instrucciones y precauciones apropiadas, incluyendo el uso de tapabocas en la madre de forma permanente. En los casos de prematuros ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), se prefiere la extracción de leche materna.
Madre lactante positiva con bebé negativo para SARS-CoV-2	Fomentar la lactancia materna con medidas para minimizar el riesgo de infección como uso adecuado del tapabocas, lavado de manos, limpieza y desinfección de rutina de todas las superficies. La extracción de leche también es un método recomendado.
Madre e hijo positivos para SARS-CoV-2	Alentar la lactancia materna.
Madre negativa e hijo positivo para SARS-CoV-2	Recomendar a la madre permanecer en cuarentena con su bebé y continuar con la lactancia materna.

Fuente: Revisión bibliográfica⁽¹⁻⁵⁾.

Es importante resaltar que en todos los casos previamente enunciados es necesario realizar un adecuado lavado de manos con agua y jabón, o con gel desinfectante que contenga como mínimo 60% de alcohol antes de tener contacto con el niño o con el medio que lo rodea, incluso si se realiza extracción manual o con extractor automático. El uso de mascarilla es primordial en la madre especialmente si se planea un contacto a menos de 1.5 o 2 metros de distancia del niño, recordando que su uso no se indica en menores de 2 años por riesgo de asfixia^(4,5).

Por lo que se puede resumir, se deben tomar algunas medidas con el fin de disminuir el riesgo de transmisión perinatal, entre ellas está el brindar la fórmula o la leche materna extraída evitando, de ser posible, el contacto con la madre positiva para SARS-CoV-2 durante 14 días o al menos 7 días desde el inicio de los síntomas. A su vez, se deben evitar las medidas estrictas de separación madre-hijo y la interrupción de la lactancia materna, independientemente de un diagnóstico positivo o la intensidad de los síntomas. En caso de que la madre no esté en las condiciones adecuadas para amamantar a su bebé, se debe proporcionar al lactante leche materna extraída, fresca y no pasteurizada siguiendo las recomendaciones previamente mencionadas, considerando la posibilidad de que el bebé sea amamantado por una tercera persona, idealmente sin comorbilidades o factores de riesgo para enfermedad grave por COVID-19^(2,5).

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en todo el desarrollo del manuscrito.

Referencias

1. Vasques-Da Costa A, Purcell-Goes C, Gama P. Breastfeeding importance and its therapeutic potential against SARS-CoV-2. *Physiological Reports*. 2021;9:e14744. <https://doi.org/10.14814/phy2.14744>
2. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(10):721-27. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)
3. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farraf N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynecol Obstet* 2020; 150: 47-52. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13182>
4. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. Ginebra: OMS;2020 [citado el 10 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Breastfeeding and Breast Milk Feeds in the Context of COVID-19 [Internet]. Atlanta: CDC;2021 [citado el 10 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html#print>

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

I. INFORMACIÓN GENERAL

A. POLÍTICAS EDITORIALES

La Revista Peruana de Investigación en Salud (REPIS) es el órgano oficial de expresión de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco.

La REPIS es publicada de manera trimestral, se encuentra arbitrada por pares, y tiene como objetivo primordial difundir trabajos originales realizados en el ámbito nacional y mundial, que contribuyan al conocimiento en ciencias de la salud y especialidades médicas, con énfasis en salud pública.

La REPIS publica investigaciones originales preferentemente en idioma español, sin embargo, acepta contribuciones en inglés y portugués, siempre y cuando sea el idioma materno de los autores, o el investigador principal.

B. DERECHOS DE PROPIEDAD

La REPIS es difundida únicamente en versión electrónica, siendo de acceso abierto, lo que significa que todo el contenido está disponible de forma gratuita sin cargo para el usuario o su institución. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o vincular los textos completos de los artículos, o utilizarlos para cualquier otro propósito legal, sin pedir permiso previo del editor o del autor, todo bajo la licencia de creative commons, CC-BY.

C. ALCANCE

Las instrucciones para la presentación de artículos a la REPIS siguen las recomendaciones de los "requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas" publicadas por el "Comité Internacional de

Editores de Revistas Médicas" (ICMJE).

II. PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

A. SECCIONES DE LA REVISTA

La REPIS publica manuscritos producto de trabajos de investigación, en las siguientes secciones:

- **EDITORIAL.** Se presentan a solicitud del director de la REPIS, su contenido se referirá a los artículos publicados en el mismo número de la revista, o tratarán de un tema de interés según la política editorial. Se aceptará una extensión máxima de 1500 palabras y 10 referencias.
- **ARTÍCULOS ORIGINALES.** Se admitirán trabajos de tipo observacional, de investigación clínica, farmacología o microbiología, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento, además de trabajos de experimentación o de campo en todas las áreas de la salud. La extensión máxima del texto será de 3.000 palabras. Se aceptará un máximo de 30 referencias bibliográficas y hasta 6 figuras y/o tablas.

La estructura de los trabajos será la siguiente:

Página inicial (ver Preparación del manuscrito)

Resumen: La extensión no será superior a 250 palabras. El contenido del resumen se estructurará en cuatro secciones: Introducción, Métodos, Resultados y Conclusión. En cada uno de ellos ha de exponerse, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevarla a cabo, los resultados más destacados y las conclusiones que se derivan de estos. Para las características del idioma ver Preparación del manuscrito.

Palabras clave: Se incluirán un mínimo de 3 y hasta un máximo de 6 palabras clave empleadas en el Index Medicus (Medical Subject Headings) o DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Texto: Debe estar dividido en las siguientes secciones: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Los artículos especialmente complejos pueden incluir sub-apartados en algunas secciones que ayuden a comprender su contenido:

Introducción. Será lo más breve posible y debe proporcionar únicamente la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación. No debe ser una revisión del tema ni una discusión adelantada. Debe incluir un último párrafo en el que se expongan de forma clara los objetivos del trabajo.

Métodos. Debe describir la selección de sujetos o experimentos, identificar los métodos y aparatos empleados (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir las investigaciones con facilidad. Si se trata de métodos o procedimientos muy utilizados y conocidos, debe proporcionarse su referencia y evitar su descripción detallada. Deben exponerse adecuadamente los métodos estadísticos utilizados. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos. No deben utilizarse los nombres de pacientes, ni sus iniciales ni el número de historia ni cualquier otro dato que pudiese permitir su identificación.

Resultados. Se relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas. Deben presentarse en una secuencia lógica con la ayuda de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de aquellos resultados que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

Discusión. Debe poner énfasis en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de él. No deben repetirse datos ya proporcionados en los resultados, sino solo en la medida que sea preciso para contrastarlos con los de los autores. Es necesario delimitar con claridad los interrogantes que abre la investigación realizada que puedan estimular a otros autores a resolverlos. Tan importante como

aclarar las aportaciones de un trabajo es que los propios autores precisen sus limitaciones.

Agradecimientos: (ver Preparación del manuscrito).

Bibliografía: (ver Preparación del manuscrito).

- **ORIGINALES BREVES.** En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, entre otros) pueden ser publicados en forma más abreviada y rápida. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 1.500 palabras. Se aceptará un máximo de 15 referencias bibliográficas y hasta 3 figuras y/o tablas. El número máximo de autores es de seis. Cada trabajo deberá estructurarse como un artículo original.
- **ARTÍCULO DE REVISIÓN.** Los artículos de revisión serán solicitados por el comité editorial o editor general a investigadores con amplia experiencia en el área. Las personas que deseen someter un manuscrito de revisión no solicitados por el comité editorial o editor general, deben enviar un resumen del manuscrito propuesto que incluya el título, índice detallado. Adicionalmente, se debe anexar el resumen de la hoja de vida de los autores que soporte su experiencia en este campo y una carta adjunta indicando la necesidad de actualización del tema. El comité editorial revisará la relevancia de cada propuesta y comunicará su decisión a los autores proponentes. La extensión máxima será de 6000 palabras y 50 referencias bibliográficas, además de 10 tablas y/o figuras.
- **CASOS CLÍNICOS.** En esta sección se considerarán la publicación de reportes de casos clínicos de cualquier patología, siempre y cuando contengan un enfoque pedagógico y respete el anonimato y pudor del paciente.
Los manuscritos sobre casos clínicos y series clínicas deben acompañarse de una carta con la autorización escrita del (los) paciente(s) o de su(s) tutor(es) para

publicar los datos clínicos y/o imágenes correspondientes al artículo. En caso de estar imposibilitada la obtención de esta documentación, podrá ser reemplazada por una carta emitida por la Dirección del establecimiento hospitalario donde fuera atendido el (los) paciente(s), especificando que la institución apoya la publicación del caso/serie clínica por motivos científicos.

Tiene la siguiente estructura: resumen no estructurado, palabras clave, introducción, reporte de caso, discusión (donde se resalta el aporte o enseñanza del artículo) y referencias bibliográficas. La extensión máxima es de 150 palabras en el resumen, 1500 palabras en el contenido, tres figuras o tablas y quince referencias bibliográficas.

- **IMÁGENES EN MEDICINA.** En esta sección se publicarán imágenes relevantes en relación a todos los aspectos de la medicina y la salud en general (clínicas, endoscópicas, radiografías, microbiológicas, anatomopatológicas, etc). Es conveniente utilizar recursos gráficos (flechas, asteriscos, etc.) para las observaciones visuales. Deben tener un máximo de 300 palabras, hasta 4 referencias y el número de autores no debe exceder a tres.
- **HISTORIA DE LA MEDICINA.** En esta sección se publicarán artículos referidos a la historia de la salud, incluyendo notas biográficas de personajes que han contribuido en forma destacada a todas las áreas de la medicina y la salud. Tiene la siguiente estructura: resumen no estructurado, palabras clave, cuerpo del artículo y referencias bibliográficas. La extensión máxima es de 100 palabras en el resumen, 2500 palabras en el contenido, tres figuras o tablas y treinta referencias bibliográficas.
- **IDEAS Y OPINIONES.** En esta sección se publican ensayos que representan opiniones o hipótesis de expertos, acerca de un determinado tema de la salud o de las áreas asociadas a la salud. La extensión máxima será de 1000 palabras, y se aceptará un máximo de 10 referencias bibliográficas. El número de autores no debe exceder de tres.
- **ÉTICA Y MEDICINA.** En esta sección se publican ensayos y artículos de revisión

sobre temas bioéticos, es decir, problemas y dilemas éticos derivados de la irrupción tecnocientífica en la sociedad contemporánea, en todas las áreas de la salud y la medicina, así como su interrelación con el área del derecho.

- **CARTAS AL EDITOR.** En esta sección se publican la discusión de trabajos publicados en los últimos dos números de la revista y/o la aportación de opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 700 palabras. Se aceptará un máximo de 10 referencias bibliográficas, y se admitirá una figura o una tabla. El número de autores no debe exceder de cuatro. Debe incluirse el título y hasta 3 palabras clave en español e inglés.

B. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

IDIOMA

Los manuscritos son aceptados en español, portugués o inglés. Los artículos en portugués y español deben ser acompañados de un resumen en el idioma original del artículo, además del respectivo "abstract" en inglés. Los artículos en inglés además del "abstract" en el idioma original del artículo, deben ser acompañados de un resumen en español.

ESTILO

El archivo debe presentar el siguiente orden: Pagina inicial, Resumen, "Abstract", Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Conclusión, Agradecimientos, Referencias Bibliográficas y tablas y/o Ilustraciones. El archivo final completo debe ser enviado solamente en el formato DOC (Microsoft Word), debiendo respetar el siguiente formato:

Márgenes con configuración "Normal" en todo el texto (superior e inferior=2,5 cm; izquierda y derecha=3 cm);

Espaciamiento doble en todo el texto;

Fuente Times New Roman, tamaño 12, en todo el texto;

CARTA DE PRESENTACIÓN

El manuscrito debe ser acompañado de una carta al editor, presentando el trabajo al editor y justificando la importancia de la investigación para una posible publicación, además de

mencionar si el artículo forma parte de una tesis académica.

PÁGINA INICIAL

Título: Los autores deben proveer los títulos del manuscrito en español e inglés (máximo 15 palabras). El título debe ser conciso, reflejar el diseño del estudio o tipo de artículo (p. Ej., Ensayo controlado aleatorio, revisión sistemática) y contener términos que ayuden a identificar el artículo en la búsqueda electrónica.

Título de encabezado: Deben tener también un título resumido en el idioma original del manuscrito (máximo de 8 palabras).

Autores: Enumere los datos de los autores, datos del autor de correspondencia (nombre completo, dirección y e-mail), número de identificación/aprobación del Comité de Ética en Investigación, si corresponde. Debe ser especificada, también, la colaboración individual de cada autor en la elaboración del manuscrito.

El financiamiento debe ser informado obligatoriamente en la página inicial. En caso de que el estudio no tenga contacto con recursos institucionales y/o privados, los autores deben informar que el estudio no contó con financiamiento.

RESUMEN Y ABSTRACT

Los resúmenes deben seguir las recomendaciones según la sección a la que está enviando el manuscrito. El "abstract" sigue las mismas consideraciones.

Los autores deberán presentar como mínimo 3 y como máximo 6 palabras clave, así como las respectivas "Keywords", que consideren como descriptores del contenido de sus trabajos, en el idioma en que el artículo fue presentado y en inglés. Esos descriptores deben estar estandarizados según los DeCS (<http://decs.bvs.br/>) y MeSH (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

TEXTO

La REPIS recomienda encarecidamente a los autores que sigan las recomendaciones de informes de los consensos internacionales para tipos específicos de artículo como las guías STROBE para estudios observacionales; CONSORT para ensayos clínicos; STARD para estudios de pruebas diagnósticas, PRISMA para metaanálisis, etc.

AGRADECIMIENTO

Reconozca solo a las personas que hayan contribuido al contenido científico o brindado soporte técnico. Los autores deben obtener un permiso por escrito firmado por todos los que figuran en la sección de agradecimientos. El autor corresponsal también debe afirmar que ha enumerado a todos los que contribuyeron significativamente al trabajo en la sección agradecimientos.

ILUSTRACIONES

Las tablas y figuras (gráficos y dibujos) deberán ser incluidas al final del manuscrito, no siendo permitido el envío en páginas separadas. Deben ser suficientemente claras para permitir su reproducción de forma reducida, cuando sea necesario. Presentarlas después de las Referencias, al final del manuscrito (en archivo único).

REFERENCIAS

Las referencias deben seguir los estándares resumidos en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" publicado por "International Committee of Medical Journal Editors" en <http://www.icmje.org/>.

Deben insertarse en el texto, enumerarse según su orden de aparición y especificar:

Apellido de los autores seguido de inicial del nombre, separándolos con una coma, hasta un máximo de seis; si son más de seis se citan sólo los seis primeros y se añade la expresión et al. Punto.

Título del trabajo. Punto.

Nombre abreviado de la revista según convenciones publicadas en: List of Journals Indexed in Index Medicus: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Año de publicación. Punto y coma.

Volumen. Dos puntos.

Página inicial y final del texto. Punto.

Ejemplos:

- Rodríguez L, Alva A, Coronel J, Caviedes L, Mendoza-Ticona A, Gilman R, et al.

Implementación de un sistema de telediagnóstico de tuberculosis y determinación de multidrogorresistencia basada en el método Mods en Trujillo, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(3):445-53.

- Garcia-Pinzas J, Wong JE, Fernández MA, Rojas-Espinoza MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis in primary care. Rev Paul Pediatr. 2013;31(1):124-8.

Aquellas referencias bibliográficas aceptadas, pero aún no publicadas pueden ser citadas agregando la frase: en prensa.

Las referencias obtenidas de Internet y que no corresponden a versiones electrónicas de publicaciones periódicas indizadas en Index Medicus/Medline deben formularse con: nombre de capítulo o encabezamiento del texto, dirección electrónica completa, fecha de acceso a la información.

Para citar capítulos de libros debe respetarse el siguiente orden: autor(es) del capítulo, nombre del capítulo, nombre del (los) autor(es) del libro, título del libro, edición, ciudad de publicación, editorial, año, páginas inicial y final del capítulo.

- Musher DM. Chapter 200: Streptococcus pneumoniae. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, p. 2623-2642.

TABLAS

Numere las tablas con números arábigos en el orden en que aparecen en el texto. Las tablas deben tener títulos que describan concisamente el contenido de la tabla para que el lector pueda entender la tabla sin consultar el texto. Las tablas pueden contener abreviaturas, pero deben contener una nota al pie que explique la abreviatura. Proporcione las unidades de medida para todos los datos numéricos en una columna o fila. Coloque las unidades de medida bajo un encabezado de columna o al final de un encabezado lateral solo si esas unidades se aplican a todos los datos numéricos en la columna o fila.

IMÁGENES

Numerar figuras con números arábigos en el orden en que aparecen en el texto. Cada figura debe tener una leyenda de figura que comienza con un título corto. Reduzca la duración de las leyendas usando frases en lugar de oraciones. Explique todas las abreviaturas y símbolos en la figura, incluso si aparece una explicación en el texto. Para imágenes de portaobjetos histológicos, brinde datos de tinción y aumento al final de la leyenda para cada parte de la figura. Si no aparece un marcador de escala en la figura, proporcione la ampliación original utilizada durante la observación, no la de la impresión fotográfica.

ABREVIATURAS

Cuando sean citadas por primera vez, deben acompañar el término por extenso. No deben ser utilizadas abreviaturas en el título y en el resumen.

C. CONSIDERACIONES ESPECIALES

Los manuscritos enviados deben presentarse exclusivamente a la REPIS, no siendo permitida su presentación simultánea a otra revista. Juntamente con el manuscrito presentado, los autores deberán firmar y presentar la "Declaración de Exclusividad, de Derechos Autorales y de Conflictos de Intereses", de acuerdo al modelo provisto por la REPIS. Las opiniones y conceptos emitidos en cualquiera de las secciones de la REPIS son de entera responsabilidad de sus autores.

La presentación de un manuscrito implica que el trabajo descrito no se ha publicado previamente, excepto en forma de resumen o una tesis académica, siendo necesario mencionar esto último en la carta de presentación.

AUTORÍA

Todos los autores deben haber hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Se recomienda a los autores que revisen cuidadosamente el listado y el orden de los

autores antes de enviar su manuscrito por primera vez. No está permitido en ningún modo cualquier incorporación, supresión o reordenación de los nombres de los autores posterior al ingreso a la evaluación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores deben informar de cualquier relación financiera y personal con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar (hacer parcial) su trabajo de manera inadecuada, así como si la investigación ha recibido financiamiento de cualquier tipo.

ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Los artículos que conlleven resultados de investigaciones involucrando seres humanos deben seguir los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial; así como, cumplir las legislaciones específicas (cuando hubiera) del país en el que la investigación fue realizada.

Los artículos que presenten resultados de investigaciones que involucren seres humanos han de contener una clara afirmación de este cumplimiento en el cuerpo del artículo, además de haber sido aprobadas por un comité de ética en investigación debidamente establecido para tal fin.

Los editores de la REPIS, se reservan el derecho de solicitar información adicional sobre los procedimientos éticos ejecutados en la investigación.

PLAGIO

La REPIS usa el método de búsqueda de plagio mediante software libre Desktop Plagiarism Checker V 1.22, por lo que todos los artículos que superen el 20% de plagio serán devueltos a sus autores sin iniciar el proceso de revisión.

REVISORES

Es necesario que, dentro de la carta de presentación, los autores propongan dos o tres revisores potenciales para su artículo, indicando su nombre y dirección de correo electrónico. Tenga en cuenta que el editor es quien decide en última instancia si utiliza o no los revisores propuestos.

III. PRESENTACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

A. ENVÍO

Aceptamos colaboraciones mediante el sistema de envío de manuscritos, para lo cual tiene que registrarse previamente en la página web de la REPIS; adicionalmente y por un tiempo definido aceptamos el envío mediante correo electrónico: repisunheval@gmail.com.

B. CORRESPONDENCIA

El correo electrónico es la principal forma de correspondencia entre los autores y la revista. Es responsabilidad del autor corresponsal coordinar las respuestas a las solicitudes de revisión y preguntas sobre el trabajo en revisión, incluidas, entre otras, preguntas sobre la integridad del trabajo, solicitudes de protocolos de estudio o información de registro de prueba, datos de estudios y documentación de revisión institucional. aprobación del comité de ética, etc.

C. ACUSE DE RECIBO

Reconocemos todos los manuscritos y asignamos a cada uno un número único y confidencial de manuscrito. Proporcionamos a todos los autores instrucciones para verificar el estado del manuscrito mediante correo electrónico y mediante nuestro sistema de gestión de manuscritos.

D. REVISIÓN INTERNA Y REVISIÓN EXTERNA

Una vez enviado el manuscrito, la asistente editorial verifica si todas las instrucciones establecidas fueron realizadas, de no ser así, son devueltas al autor sin ingresar al proceso de evaluación. Si todo ha sido cumplido, el manuscrito es enviado para la apreciación de los editores.

Cada manuscrito es evaluado por como mínimo dos árbitros, seleccionados por uno de los editores. Los manuscritos enviados para su revisión son comunicaciones privilegiadas y son propiedad privada de los autores. Por lo tanto, los revisores (como los miembros del equipo editorial) no deben discutir públicamente el trabajo de los autores ni apropiarse de sus ideas antes de publicar el manuscrito. Los revisores no deben guardar copias de manuscritos revisados en sus archivos personales y tienen prohibido compartir copias del manuscrito con otros. Los

revisores deben destruir las copias de los manuscritos después de enviar las revisiones. El revisor recibirá una copia de nuestra carta de decisión al autor con los comentarios de los demás revisores. Estos también son confidenciales.

No existe comunicación directa entre los autores y los revisores. La REPIS se maneja bajo el sistema de revisión por pares de doble ciego, donde ni los autores ni los revisores conocen la identidad del otro grupo.

E. DECISIÓN FINAL

Una vez recibido el informe de los revisores, el editor general juntamente con miembros del comité editorial, se reúnen y basándose en los informes de los revisores por pares, toman la decisión de aceptar el manuscrito en su totalidad, aceptarlo después de cambios menores, condicionar su aceptación a si se realizan cambios mayores o rechazar la contribución.

De haber controversia en cuanto a la decisión, el editor en jefe tomará la decisión final de aceptar o rechazar el manuscrito, la cual será avalada por el comité editorial.

Cualquiera de las decisiones tomadas por el comité editorial serán informadas al autor corresponsal mediante correo electrónico.

F. APELACIÓN

Los autores que piensan que sus manuscritos fueron erróneamente rechazados pueden enviar por correo electrónico una carta de apelación al editor que manejó el manuscrito. La carta debe detallar la preocupación del autor y establecer cómo se puede revisar o aclarar el manuscrito para abordar los problemas clave mencionados por los editores y los revisores. Los editores rara vez revierten sus decisiones originales. Muchos rechazos implican juicios de prioridad de los editores que los autores generalmente no pueden abordar a través de una apelación. Una vez recibida la apelación, los editores pueden confirmar su decisión de rechazar el manuscrito, invitar a un manuscrito revisado o buscar una revisión adicional por pares o una revisión estadística del manuscrito original.

G. COBROS Y PAGOS

La REPIS no cobra cargos por conceptos de envío de manuscritos, o para la evaluación o publicación de artículos.

IV. MANUSCRITOS ACEPTADOS

PRUEBA DE IMPRENTA

Se enviará una prueba de imprenta del artículo al autor corresponsal. La prueba se revisará y se marcarán los posibles errores, devolviendo las pruebas revisadas en un plazo de 48 horas. Estas pruebas de impresión tienen por objeto detectar errores tipográficos, ortográficos o de forma. Igualmente, será responsable de la revisión del texto en inglés. No se aceptarán correcciones que afecten al contenido o que modifiquen el artículo en su sentido original. De no recibir estas pruebas en el plazo fijado, el Comité de Redacción no se hará responsable de cualquier error u omisión que pudiera publicarse.

El Comité Editorial se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor en la prueba de impresión.

AUDIOWEB

La REPIS anima al autor a crear un audio en formato MP3 acerca de su artículo publicado. Estas son presentaciones breves, que se muestran junto al artículo online en la página web de la REPIS. Ofrecen a los autores la oportunidad de resumir su trabajo de investigación en sus propias palabras para ayudar a los lectores a entender el contenido del mismo.

V. COMUNICACIÓN GENERAL

El autor corresponsal del artículo puede consultar en cualquier momento sobre los avances de la revisión de su artículo o ante cualquier duda que surja mediante correo electrónico: repisunheval@gmail.com.

DECLARACIÓN DE EXCLUSIVIDAD, DE DERECHOS AUTORALES Y DE CONFLICTOS DE INTERESES

Sr. Editor Mediante la presente y en nombre de todos los autores solicito la publicación del manuscrito titulado:

El cual deseamos publicar en la sección de:

Los autores tenemos los siguientes conflictos de intereses:

Acerca del manuscrito remitido para su publicación a la revista, DECLARO:

- Que es un trabajo original.
-
- Que no ha sido previamente publicado ni enviado simultáneamente a otra publicación.
-
- Que todos los autores han contribuido intelectualmente en su elaboración.
-
- Que todos ellos han leído y aprobado el manuscrito remitido.
-
- Que se han obtenido todos los permisos necesarios para la reproducción o citas de otros trabajos.
-
- Que, en caso de ser publicado el artículo, transfieren todos los derechos de autor a la Revista.
-
- Que convienen que la editorial no comparte necesariamente las afirmaciones que manifiestan los autores en el artículo.

A través de este documento, la Revista Peruana de Investigación en Salud, asume los derechos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.



REEJS

REVISTA PERUANA DE
INVESTIGACIÓN EN
SALUD

PERUVIAN JOURNAL OF HEALTH RESEARCH