

INDEXIA

REVISTA MÉDICO - CIENTÍFICA



Desde
1959

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE TERCER NIVEL

HC SA HOSPITAL CLÍNICA
SAN AGUSTÍN | Desde 1959
Experiencia que brinda confianza



AÑO 4 | MAYO - AGOSTO DE 2024 | Nº 11
EDICIÓN CUATRIMESTRAL
www.revistaindexia.com

Reporte de caso

6 Fiebre y cefalea, con diagnóstico final de linfohistiocitosis hemofagocítica: reporte de un caso y revisión de bibliografía

Investigación Original

15 Análisis de supervivencia global a cinco años en pacientes con cáncer gástrico atendidos en la provincia de Loja-Ecuador

Revisión Bibliográfica

32 Alteraciones menstruales luego de la vacunación para Covid-19



Indexada en:



Nueva sala de Intervencionismo Cardiovascular & Electrofisiología



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE TERCER NIVEL



Angiógrafo **Artis One X**



SISTEMA INTELIGENTE AVANZADO

- ✓ Tecnología de última generación.
- ✓ Especialistas altamente capacitados.
- ✓ Atención permanente e inmediata 24/7.
- ✓ Imágenes con sistema integrado 3D.
- ✓ Confort y comodidad para el paciente.

VÍSANOS EN:

www.hcsa.ec

HC SA HOSPITAL CLÍNICA
SAN AGUSTÍN
Experiencia que brinda confianza

Desde
1959

Contáctanos:
099 007 0606 - (07) 2 570 314

Contenido

Reporte de caso

3 Lipoma mixoide testicular en paciente de 72 años

Testicular myxoid lipoma in a 72-year-old patient

- María Daniela Robles
- Karen Bravo Aguilar
- Fernando Guzmán García

6 Fiebre y cefalea, con diagnóstico final de linfohistiocitosis hemofagocítica: reporte de un caso y revisión de bibliografía

Fever and headache with final diagnosis of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review

- José Samaniego Burneo
- Santiago Guzmán García
- Fabiana Samaniego Burneo
- Eduardo Córdova Guzmán

Tema de actualidad

12 Presentación del libro Algoritmos médicos de patologías frecuentes en pediatría

Presentation of the book Medical algorithms for common pathologies in pediatrics

- Augusto Álvarez Toledo

Investigación original

15 Análisis de supervivencia global a cinco años en pacientes con cáncer gástrico atendidos en la provincia de Loja-Ecuador

Analysis of overall 5-year survival in patients with gastric cancer treated in the province of Loja-Ecuador

- Pablo R. Aldaz-Roldán
- Alexis Manrique G.
- Diana Marín E.
- María Chiriboga
- Xavier Astudillo-Romero
- Grace Cambizaca
- Daniel Aldaz-Correa
- Miriam Encalada

Perspectiva

28 Inicios de la cirugía mayor en Loja

Beginnings of major surgery in Loja

- Patricio Aguirre Aguirre

Revisión Bibliográfica

32 Alteraciones menstruales luego de la vacunación para Covid-19

Menstruation disorders after vaccination for Covid-19

- Jorge Palacios Piedra
- Alejandra Hurtado Encalada
- Ruth Maldonado-Rengel

39 Relación de la funcionalidad familiar en la comunicación de hogares con pacientes en cuidados paliativos. Una revisión bibliográfica narrativa

Relationship of family functionality on household communication in palliative care patients. A narrative literature review

- Anderson Feijoó Jaramillo
- Patricia Bonilla Sierra

47 La medicina de precisión: Estado actual, aplicaciones y desafíos

Precision medicine: Current status, applications and challenges

- César Paz-y-Miño

INDEXIA

REVISTA MÉDICO - CIENTÍFICA
AÑO 4 | MAYO - AGOSTO DE 2024 | N° 11

CÓDIGO ISSN IMPRESO: 2806-5832
CÓDIGO ISSN EN LÍNEA: 2806-5824

EDICIÓN CUATRIMESTRAL Y DISTRIBUCIÓN GRATUITA

CONSEJO EDITORIAL:

Dra. Rita Rodríguez Maya
Dr. José Rodríguez Maya
Dr. David Romo Rodríguez
Dra. Patricia Bonilla Sierra
Dr. César Paz y Miño
Dr. René Samaniego Idrovo
Dr. Andy Vite Valverde

DIRECTOR:

Dr. Vicente Rodríguez Maya

EDITOR:

Ph.D. Daniel F. Aguirre Reyes

SUBCOMISIÓN EDITORIAL

Ph.D. Natalia Morales Palacio
Dr. Robert Dávila Sánchez
Dr. José Carrión Cevallos
Dra. Lorena Loaiza Vivanco
Dr. Eduardo Hidalgo Eguiguren
Dr. Vicente Rodríguez Maya

EDITOR DE COMPOSICIÓN:

Dis. Marco Bravo Ludeña

CORRECCIÓN:

Lcda. Daysi Cuenca Soto

INFORMACIÓN PARA AUTORES:

E-mail: articulos@revistaindexia.com
www.revistaindexia.com
www.hcsa.ec

HC SA HOSPITAL CLÍNICA
SAN AGUSTÍN



FOTO DE PORTADA

65 años de historia, innovación y cuidado en cada paso.

Indexa Revista Medicina Científica, es una publicación cuatrimestral de Hospital Clínica San Agustín.

Impresión: Imprenta Santiago

Licencia: Creative Commons 4.0



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual
4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

Loja, Ecuador 2024

Indexada en:

Google
Académico

latindex

RESCIE
Red de Editoriales y Revistas Científicas Ecuadorianas

An aerial photograph of a city street, showing several multi-story buildings with balconies and windows. The street is paved and has a few cars parked or driving. The image is in black and white, with a slight blue tint. The buildings are arranged in a grid pattern, and the street curves slightly to the right. The overall scene is a typical urban environment.

Editorial

Es un honor para el Hospital Clínica San Agustín presentar el Número 11 de nuestra revista científica, **INDEXIA**, una plataforma dedicada a la investigación médica con un enfoque en la realidad sanitaria del sur del Ecuador. Esta iniciativa surge con la misión de apoyar y difundir investigaciones de alta calidad que aborden las principales preocupaciones en salud y medicina en nuestra región, con el objetivo de aportar al desarrollo científico y responder a las necesidades crecientes de nuestros pacientes.

La **REVISTA INDEXIA** nace con el compromiso de generar conocimiento que tenga un impacto tangible en la ciencia médica, estableciendo las bases para futuros avances en técnicas y tratamientos que mejoren la calidad de atención en la zona. En este número, presentamos un conjunto de trabajos que reflejan la diversidad de temas que afectan directamente a nuestra comunidad, desde casos clínicos hasta revisiones bibliográficas, todas orientadas a generar soluciones reales para la práctica médica diaria.

Este número incluye un interesante **reporte de caso** sobre un lipoma mixoide testicular en un paciente de 72 años, junto a un análisis detallado de un caso de fiebre y cefalea que culmina en el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica. Además, resaltamos la **presentación del libro** "Algoritmos médicos de patologías frecuentes en pediatría", una obra de referencia esencial para los profesionales de la salud infantil en nuestra región. También se incluye un análisis de supervivencia a cinco años en pacientes con cáncer gástrico atendidos en la provincia de Loja, que nos proporciona valiosa información sobre el tratamiento y los resultados en nuestra localidad. Finalmente, una revisión sobre los inicios de la cirugía mayor en Loja aporta una visión histórica y contextual sobre la evolución de la medicina en la región.

En la sección de **revisión bibliográfica**, se abordan temas de alta relevancia para la actualidad médica, como las alteraciones menstruales luego de la vacunación contra el COVID-19 y el impacto de la funcionalidad familiar en la comunicación de hogares con pacientes en cuidados paliativos. También incluimos una revisión sobre la medicina de precisión, explorando su estado actual, aplicaciones y desafíos, un campo que representa el futuro de la atención médica personalizada.

Quiero aprovechar esta ocasión para resaltar el notable crecimiento que hemos experimentado en el **Hospital Clínica San Agustín** en los últimos años, tanto en nuestros servicios como en infraestructura. Este crecimiento se traduce en una mayor capacidad tecnológica y resolutiva que nos permite ofrecer atención médica de alta calidad. Recientemente, hemos implementado un segundo tomógrafo con inteligencia artificial, un equipo de vanguardia en la región, y también hemos incorporado nuevos equipos de resonancia magnética y angiografía de última generación, que amplían nuestras capacidades de diagnóstico y tratamiento.

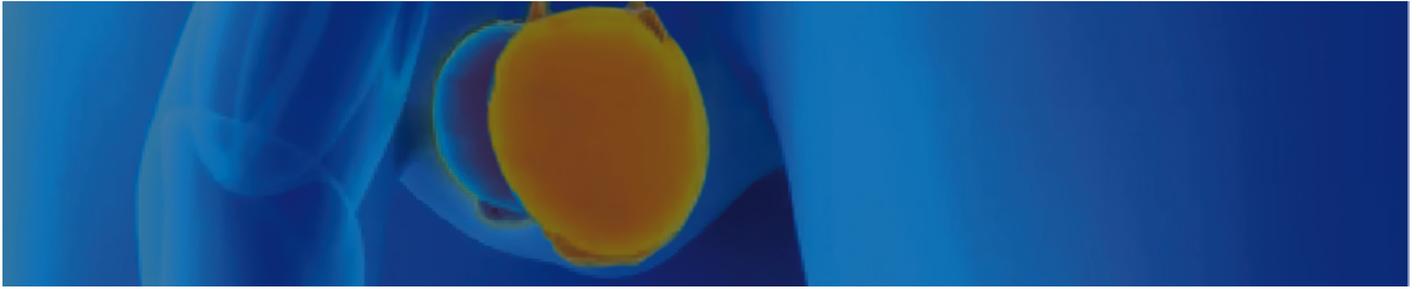
Hemos ampliado nuestra **capacidad quirúrgica** con la adición de tres nuevos quirófanos para procedimientos de alta complejidad, incluyendo cirugía cardíaca de corazón abierto, así como una nueva sala de recuperación equipada con tecnología de punta. Nuestra **Unidad de Intervencionismo Cardiovascular** y nuestra **Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios** también han sido equipadas con los mejores dispositivos médicos disponibles, asegurando una atención de primer nivel para nuestros pacientes más críticos.

Todo este progreso no solo refleja nuestro compromiso con la excelencia clínica, sino también con la **producción científica** y el avance del conocimiento médico en nuestra provincia. El **auditorio** de nuestra institución, diseñado para la educación continua, será un pilar en el desarrollo de investigación y capacitación para nuestro personal, estudiantes y la comunidad científica en general. Nuestra visión de convertirnos en un hospital universitario se complementa perfectamente con el lanzamiento de la revista **INDEXIA**, que pretende consolidarse como un referente científico en Loja y en el Ecuador.

Agradecemos a todos los investigadores, autores y profesionales médicos que han contribuido en este nuevo número. Nos comprometemos a seguir impulsando la investigación científica en salud y medicina, con la convicción de que solo a través de la innovación y el conocimiento podemos ofrecer una mejor atención a nuestros pacientes y mejorar la calidad de vida en nuestra comunidad.

David Romo Rodríguez

Reporte de caso



Lipoma mixoide testicular en paciente de 72 años

Testicular myxoid lipoma in a 72-year-old patient

María Daniela Robles ^{1A}; Karen Bravo Aguilar ^{2B}; Fernando Guzmán García ^{3C}

¹ Médico Residente, Hospital Solca Núcleo de Loja.

² Médico Rural, centro de salud Guadalupe, Distrito 19D01

³ Urólogo, Hospital Solca Núcleo de Loja, Hospital Clínica San Agustín, Loja, Ecuador

Fecha recepción: 21-06-2024

Fecha aceptación: 05-07-2024

Fecha publicación: 06-08-2024

RESUMEN

Los lipomas representan neoplasias benignas especialmente en tejido paratesticular y cordón espermático, sin embargo se reportan pocos casos a nivel testicular. Dentro de este tipo de tumor, la variante mixoide es poco frecuente, aunque su comportamiento es similar al resto de los subtipos de este tumor. Suele presentarse como una masa escrotal o paraescrotal, no dolorosa, hallada de manera incidental. En estudios por ultrasonografía suele presentar un aspecto hiperecoico homogéneo y el tratamiento óptimo de dicho tumor es la exéresis quirúrgica.

Se presenta el caso de un varón de 72 años, con antecedentes de hiperplasia prostática benigna y artritis reumatoidea, quien acude a consulta de urología por presentar síntomas urinarios. En el estudio preoperatorio ultrasonográfico se aprecia un quiste de epididimo y espermatocelo simple, por lo que se planificó espermatoclectomía izquierda con excéresis de masa en epididimo. Durante el tiempo quirúrgico se realiza revisión de testículo izquierdo donde se aprecia presencia de masa testicular, se decide realizar orquiectomía radical izquierda. El estudio anatomopatológico reporta un lipoma con cambios mixoides.

Es importante reconocer este tipo de patologías, realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre lesiones inflamatorias y tumorales, para una correcta decisión terapéutica.

SUMMARY

Lipomas represent benign neoplasms especially in paratesticular tissue and spermatic cord; however, few cases are reported at the testicular level. Within this type of tumor, the myxoid variant is rare, although its behavior is similar to the rest of subtypes of this tumor.

It usually presents as a painless scrotal or parascrotal mass found incidentally. The treatment of this tumor is surgical excision.

The case of a 72-year-old man is presented, with a history of benign prostatic hyperplasia and rheumatoid arthritis, who went to a urology consultation due to urinary symptoms. In the preoperative ultrasonographic study, an epididymal cyst and simple spermatocele were observed, so Left spermatocele was planned with excision of the mass in the epididymis. During the surgical procedure, an exam of the left testicle was performed, the presence of a testicular mass was observed. It was decided to perform a left radical orchiectomy. The pathological study reports a lipoma with myxoid changes.

It is important to recognize this type of pathology, to make a precise differential diagnosis between inflammatory and tumor lesions, and then take a correct therapeutic decision.

PALABRAS CLAVE:

Lipoma mixoide, neoplasia, testículo, tratamiento quirúrgico

KEYWORDS:

Myxoid lipoma, neoplasia, testicle, surgical treatment

A E-mail: dani.robles08@outlook.es

 ORCID: 0009-0006-3525-5398

B  ORCID: 0009-0005-1070-9640

C  ORCID: 0000-0002-1905-7969

INTRODUCCIÓN

Los lipomas son tumores benignos que suelen aparecer como una lesión solitaria o múltiple, superficial o profunda, de consistencia blanda, compuesto por grasa madura, de presentación pediculada o encapsulada ⁽¹⁾.

Los lipomas superficiales suelen tener una consistencia pastosa o quística, mientras que los profundos se suelen apreciar mucho más firmes y puede ser difícil de distinguir de un sarcoma con solo la exploración física ⁽²⁾.

El lipoma mixoide es un subtipo de lipoma, generalmente aparecen en las extremidades, y sus síntomas suelen variar dependiendo de la localización, pero pueden incluir edema disminución del rango de movimiento, entumecimiento, fatiga, dolor, pérdida de peso; muchos lipomas de tipo mixoide se presentan de forma asintomática, y los síntomas se presentan cuando el tumor crece e interfiere con estructuras vecinas, la causa exacta es desconocida ⁽¹⁾.

Son las neoplasias extratesticulares más frecuentes, y a menudo se originan en el cordón espermático. Normalmente su hallazgo es incidental y suele asociarse con la presencia de una hernia inguinal, sin embargo, estas proliferaciones lipomatosas no están asociadas a saco herniario, por lo que son los únicos hallazgos en la exploración quirúrgica, y pueden ser la causa de dolor inguinal crónico ⁽³⁾.

En el tejido paratesticular, representa la neoplasia benigna más frecuente, dentro de este tipo de tumor, la variante mixoide es poco frecuente, aunque su comportamiento es análogo al resto de los subtipos de este tumor.

Su forma de presentación habitual es como una masa escrotal o paraescrotal, variable de tamaño, no dolorosa, hallada de modo incidental. En estudios de imagen por ultrasonido suele presentar un aspecto hiperecoico homogéneo.

El tratamiento óptimo para este tipo de tumores es la exéresis quirúrgica ⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 72 años de edad, con antecedentes de hiperplasia prostática benigna en tratamiento con doxazosina, quien acude a consulta de urología por presentar, hace 4 años, dolor a nivel de testículo izquierdo, con irradiación a miembros inferiores, acompañado de síntomas urinarios del tracto inferior, de intensidad leve a moderada, consistentes en goteo posmiccional, nicturia y disuria.

Ecografía: 14/11/2023 testículo izquierdo con dilatación de rete testis; espermatocoele de 3.7 y 2.5mm; quiste de epidídimo izquierdo de 2*1.42*1.83cm con volumen de 2.71mm; lipoma de cordón espermático de 5*1.84*4.11; hernia inguinal derecha.

Laboratorio: PSA total 15.5ng/ml

Al examen físico no se palpan adenopatías inguinales, testículo izquierdo doloroso a la palpación, se palpa quiste epididimario y en cordón espermático.

Al tacto rectal se palpa próstata blanda, dolorosa, no se palpan nódulos, aumento de consistencia de 50 a 60 gr, fibroglandular, grado III.

Con el diagnóstico de espermatocoele izquierdo más lipoma en cordón espermático izquierdo, se indica espermatocoelectomía más resección quirúrgica - biopsia de lipoma, sin embargo, intraoperatoriamente se evidenció testículo aumentado de tamaño, con presencia de varios quistes en su interior, lipoma indurado en cordón espermático, por lo que se decide realizar orquiectomía radical izquierda. (Imagen 1)



Imagen 1

El estudio histopatológico macroscópico reveló testículo izquierdo de 98.6 gr, superficie externa encapsulada; la superficie de corte presenta masa de aspecto lipomatoso de 7.5cm de diámetro mayor, macroscópicamente no se identifica epidídimo; el reporte microscópico indica neoplasia benigna de componente estromal especializado, de origen adipocítico, caracterizada por adipocitos maduros de membranas irregulares, separados en lóbulos por finos tabiques de tejido conectivo laxo y vascularización prominente, favorecen lipoma con cambio mixoide, parénquima testicular edematoso, cordón espermático con vasos sanguíneos congestivos. (Imagen 2)

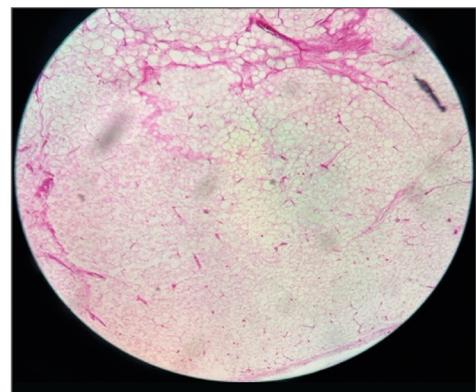


Imagen 2.

DISCUSIÓN

Los lipomas del cordón y tejidos paratesticulares están bien documentados, y los intratesticulares son menos frecuentes. Normalmente su presentación suele ser un hallazgo incidental al realizar una reparación herniaria ⁽⁴⁾.

El término es un nombre mal utilizado, debido a que en muchos casos se trata de una protrusión de grasa retroperitoneal más que de una neoplasia benigna, como el término lipoma implica. Ante los casos donde se realiza intervención quirúrgica por dolor inguinal y se observa un lipoma del cordón, con o sin hernia asociada, éste se debe extirpar. Sin embargo, no implica que los lipomas asintomáticos o los que se hallan incidentalmente por ultrasonografía, se deban resear (5).

El uso cotidiano de estudios de imagen por ecografía en la patología inguinal escrotal ha hecho que la tasa de incidencia de dicho tumor haya aumentado. En las imágenes observadas por ecografía, los lipomas tienen un aspecto hiperecoico homogéneo, sin embargo esta imagen no es patognomónica de esta patología. Este aspecto dependerá de las cantidades variables de fibrosis, componente mixoide o tejido vascular que según el grado de complejidad estructural incrementaría la ecogenicidad de dicha lesión. No obstante, otras patologías, como hernias, sarcomas y otras masas benignas, también pueden ser ecogénicas. Por otro lado, la ecogenicidad de los lipomas es bastante variable e incluso pueden parecer uniformemente hiperecoicos.

Teniendo en cuenta ese amplio espectro de imágenes sonográficas, el diagnóstico de certeza de un lipoma no se puede hacer con ultrasonido, y muchos pacientes precisarían cirugía para llegar a una conclusión más fiable, y es que aunque permite diferenciar lesiones intra y extratesticulares, normalmente no permite diferenciar entre procesos benignos o malignos paratesticulares.

Otras pruebas de imágenes, como la resonancia magnética (RM) podrían dar un diagnóstico más certero. Los lipomas presentan una alta señal de intensidad en imágenes de RM, similar a la de la grasa subcutánea, tanto en imágenes T1 como en T2, aunque la secuencia de supresión grasa se debe realizar para confirmar el diagnóstico, puesto que las lesiones hemorrágicas también pueden presentar la misma señal de intensidad. También las imágenes de la tomografía computarizada (TC) pueden ser útiles debido a que el tumor presenta una baja atenuación en TC (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado Plasencia L GHPRFRJHMAMRRHP. Lipoma mixoide del cordón espermático. A propósito de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Int Androl. 2007.
2. José Valero Salas1 JGODGL. LIPOMA CON CAMBIO MIXOIDE DE LOCALIZACIÓNINTERDIGITAL. CASO CLÍNICO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA. Elsevier España. 2007;: p. Pages 386-389.
3. Francois Loubignac caCBaFC. Myxoid liposarcoma: a rare soft-tissue tumor with a misleading benign appearance. National Library of Medicine, PUB Med. 2009;: p. 42.
4. Pedro Carrión López HPNJMRJMGBMJDMLPRJMPGCMSRRMyJAVR. Sarcomas de cordón espermático: estado actual y presentación de cuatro casos clínicos Spermatic cord sarcomas: current status and report of four cases. Archivos Españoles de Urología. 2009.
5. C. Müller Arteaga JECTÁGJRCGGREFdB. Liposarcoma de cordón espermático. Asociación con carcinoma de próstata. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS. 2015.
6. Surg A. Lipomas of the cord and round ligament. PubMed. 2002.

Los lipomas suelen estar bien delimitados y separados de las estructuras adyacentes debido a la presencia de una fina cápsula. La superficie de corte es naranja-amarillenta, con una textura grasosa uniforme y una forma lobular irregular. Microscópicamente, los lipomas difieren poco de la grasa adyacente al componerse de células grasas maduras. Estas células varían ligeramente en tamaño y forma, y son algo más grandes que las células grasas adyacentes. Normalmente, los lipomas se encuentran mezclados con otros elementos mesenquimales, el más común de estos elementos es el tejido conectivo fibroso, frecuentemente hialinizado (3).

El lipoma mixoide, como es el caso descrito en el presente trabajo, es un tumor bien delimitado, finamente encapsulado, compuesto de adipocitos maduros con estroma mixoide. Los vasos son pequeños, de paredes finas, el término mixoma se usó por primera vez por Virchow para designar tumores que reflejaban la estructura del cordón umbilical, sin presentar ningún otro tipo de diferenciación. Stout y Lattes consideraron al lipoma mixoide como un liposarcoma bien diferenciado, sin embargo, hoy está fuera de toda duda que es un tumor benigno.

Aunque la transformación a liposarcoma sería posible, se piensa que es improbable, y los síntomas son los que van a determinar el eventual tratamiento quirúrgico. Por otro lado, recientemente se ha observado angiomas de los tejidos blandos con abundante tejido adiposo mixoide con fina vascularización que simula un liposarcoma mixoide. Su significado clínico es inconsecuente, tal es así que estos tumores son, en muchas ocasiones, resecados rutinariamente del cordón espermático durante la exploración quirúrgica del saco herniario (2).

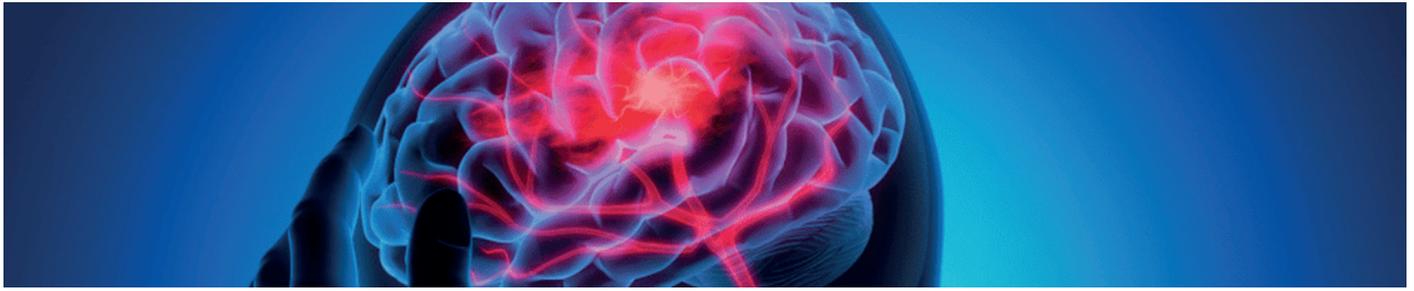
CONCLUSIONES

No se debe olvidar el posible, aunque muy poco frecuente, cambio de lipoma a liposarcoma, por esta razón, y por la eventual algia escrotal, sea típico o mixoide, se debe evaluar y seguir correctamente, según sintomatología y exploración clínica, marcadores tumorales testiculares y ecografía. Su tratamiento definitivo es la exéresis y el diagnóstico por biopsia y estudio anatomopatológico.

Como citar el presente artículo:

Robles M, Bravo K, Guzmán F. Lipoma mixoide testicular en paciente de 72 años. Reporte de caso. Indexia. Agosto 2024.

Reporte de caso



Fiebre y cefalea, con diagnóstico final de linfohistiocitosis hemofagocítica: reporte de un caso y revisión de bibliografía

Fever and headache with final diagnosis of haemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review

José Samaniego Burneo ^{1A}; Santiago Guzmán García ^{2B}; Fabiana Samaniego Burneo ^{3C}; Eduardo Córdova Guzmán ^{4D}

¹ Médico General, Universidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador

² Reumatólogo. Departamento de Reumatología. Hospital Clínica San Agustín. Loja-Ecuador

³ Maestra en Infectómica y Patogénesis Molecular. CINVESTAV. Ciudad de México-México

⁴ Rotante Externo; consulta de Reumatología y Urología. Hospital Clínica San Agustín. Loja-Ecuador

Fecha recepción: 17-07-2024

Fecha aceptación: 22-07-2024

Fecha publicación: 15-08-2024

RESUMEN

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un padecimiento caracterizado por hiperactivación de los macrófagos y linfocitos T CD8+ e infiltración de estos en distintos órganos, lo que conlleva a un estado inflamatorio y muerte celular. Puede ser un trastorno primario o secundario de enfermedades autoinmunes, cáncer o infecciones. Es una enfermedad inusual pero frecuentemente fatal, que debe ser sospechada en pacientes con citopenia inexplicada con fiebre, y aunque se dispone de criterios valorativos, la poca especificidad y variedad de ellos desencadena un reto diagnóstico importante. A continuación, se presentará un caso clínico de un paciente de sexo masculino, que acude al servicio de urgencias por fiebre en estudio.

ABSTRACT

The haemophagocytic lymphohistiocytosis is a clinicopathologic entity characterized by the macrophage's and lymphocyte's T CD8 hyperactivation and infiltration in many organs from the body, causing an inflammatory condition triggering cellular death. It can be a primary disease or secondary to malignancy, infection or autoimmune disease. The Hemophagocytic Syndrome is uncommon but it is usually lethal, and it should be considered in a patient with fever and unexplained cytopenias; it has been established diagnostic criteria, although the low specificity makes a diagnostic challenge. Following will be presented a clinical case of a male patient who comes to the emergency department for study of fever.

PALABRAS CLAVE:

Fiebre de origen desconocido, síndrome hemofagocítico, linfohistiocitosis hemofagocítica, histiocitos, hemofagocitosis,

KEYWORDS:

Fever the origen unknown, Hemophagocytic Syndrome, Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, Histiocytes, Hemophagocytosis.

A ORCID iD: 0009-0004-0804-1170

B E-mail: reumatologiaoja@gmail.com

ORCID iD: 0000-0002-1237-7927

C ORCID iD: 0009-0008-1786-6093

D ORCID iD: 0009-0006-5955-3672

INTRODUCCIÓN

La linfocitosis hemofagocítica (LHH), también llamada síndrome hemafagocítico, es un trastorno hiperinflamatorio potencialmente mortal, que se debe a una hiperestimulación inflamatoria. Esta dolencia puede ser ocasionada por defectos congénitos o ser secundaria a múltiples enfermedades, siendo la forma autosómica recesiva la que confiere una mayor tasa de mortalidad⁽¹⁾. A nivel mundial, se tiene registro de 1.2 casos por cada millón de habitantes y tasas de mortalidad del 20 al 30% dentro de los dos meses iniciales del diagnóstico; sin embargo, se considera que esta cifra está subestimada, debido a la dificultad para realizar el diagnóstico^(2,1). Por otro lado, aun cuando la LHH secundaria es más frecuente en niños y adultos jóvenes, es el tipo predominante en adultos mayores, aunque su prevalencia exacta no está bien establecida⁽³⁾.

Clínicamente se caracteriza por fiebre y esplenomegalia acompañados de alteraciones bioquímicas, como citopenias, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia, así como la demostración de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos^(4,5). A pesar de que se han formulado una serie de criterios para estandarizar el diagnóstico de la enfermedad, la poca especificidad de los síntomas y parámetros bioquímicos, aunado a la poca incidencia de la enfermedad, provocan un retraso en la valoración, que conlleva a una alta mortalidad⁽⁶⁾.

Actualmente, hay una serie de esquemas de tratamientos con inmunosupresores y quimioterapia, que reduce significativamente la mortalidad, sobre todo si se inicia en las etapas tempranas⁽⁷⁾.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 37 años de edad, con único antecedente patológico personal de litiasis renoureteral. Una semana antes de su ingreso, inició con un cuadro clínico caracterizado por cefalea de predominio frontal, opresiva, descrita como la peor de su vida, sin datos de focalización neurológica, además de dos picos febriles no cuantificados asociados a diaforesis profusa de predominio nocturno; por parte de medicina general, recibió tratamiento con cefixima por cuatro días, paracetamol e ibuprofeno sin mejoría, debido a lo cual acudió a urgencias. Al interrogatorio dirigido, negó viajes en los últimos tres meses, presenta síntomas cardiorrespiratorios, gastrointestinales, genitourinarios y dermatológicos, por lo que se administró analgésicos para control del dolor. Al examen físico, destacó la presencia adenopatías múltiples en cadena cervical anterior de manera bilateral, pequeñas, móviles, no dolorosas a la palpación, además de hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal y esplenomegalia grado 2; se realizó tomografía simple de cráneo, sin alteración; se tomó laboratorios en los que destacó leucopenia y un patrón colestásico en las pruebas de función hepática; se tomó hemocultivos sin desarrollo de microorganismos; se practicó punción lumbar en la que no hubo anormalidades en el citológico del líquido cefalorraquídeo (tabla 1), y se decidió su ingreso para continuar abordaje diagnóstico y terapéutico.

Durante su hospitalización, se interconsultó a infectología, y se inició tratamiento con ceftriaxona ante la sospecha de fiebre de etiología infecciosa; además, se solicitaron pruebas de influenza, cultivo en sangre, cultivos de secreción respiratoria, urocultivo, reacciones febriles, reacciones en cadena de polimerasa para micobacterias y virus, anticuerpos contra virus, tinción de Gram y cultivo de LCR, y fueron todas negativas, con lo que se descartó etiología infecciosa. A pesar del tratamiento antibiótico, continuó con cefalea y picos febriles; se tomó nuevos exámenes de laboratorio (tabla 2) en los que destacó posteriormente pancitopenia; se interconsultó a hematología; se realizó aspirado de médula ósea, en el cual se observó una médula ósea hiper celular (celularidad del 80%) con necrosis focal; detención de la diferenciación eosinofílica en la serie mieoide; no se observan microorganismos patógenos, únicamente llama la atención la presencia de una célula con características morfológicas de célula de Reed Sternberg. Luego se complementó con un PET CT con resultado de metabolismo glucolítico anormal en ganglios linfáticos mediastinales, hepatoesplenomegalia con inversión de la actividad hígado/bazo, porción medular del esqueleto axial y apendicular (figura 1 y 2); se tomó laboratorios complementarios y, al cumplir criterios para síndrome hemofagocítico (fiebre, esplenomegalia, citopenia periférica, hipertrigliceridemia, ferritina >500), se inició terapia con dexametasona 16 mg cada 24 horas.

Con el propósito de descartar causas secundarias de linfocitosis hemofagocítica, se complementó con biopsia de ganglio linfático mediastínico y biopsia de hígado ecoguiada con resultados negativos para patologías secundarias; en la patología de ganglio linfático mediastinal, destacó macrófago con células sanguíneas intracitoplasmáticas, compatible con hemofagocitosis, que corroboró el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica. Así mismo, fue valorado por reumatología, y después de complementar estudio de especificidades de antinucleares y complemento, se descartó causas autoinmunes. Además, se realizó broncoscopia con el objetivo de tomar cultivos de secreción respiratoria, realizar cepillado bronquial y lavado bronquial, donde no se identificaron células malignas, ni organismos patógenos. Al no tener una etiología secundaria, se decidió programarlo para esplenectomía en la que se descarta neoplasia, por lo que se concluyó el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica primaria, basándose en los criterios diagnósticos de la Sociedad de Histocyte⁽⁷⁾, y se inició tratamiento con etopósido con dexametasona, recibiendo ocho ciclos del mismo con adecuada respuesta clínica y bioquímica, sin presentar recurrencia de los síntomas.

DISCUSIÓN

La linfocitosis hemofagocítica es una enfermedad agresiva que compromete la vida. Aquí se produce una estimulación inmune excesiva pero ineficaz e implica grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas. La incidencia se estima alrededor de 1.2 casos por millón de personas por año, pero seguramente se encuentra subestimada. La linfocitosis hemofagocítica comprende dos condiciones diferentes que pueden ser difíciles de distinguir una de la otra: una forma primaria o familiar y una forma secundaria o adquirida, provocadas por una varie-

dad de eventos que alteran la homeostasis inmune. La forma primaria, genética o familiar, se refiere a la linfocitosis hemofagocítica causada por la mutación de un gen. La forma secundaria, esporádica o adquirida se refiere a la linfocitosis hemofagocítica en la que se ha identificado un claro desencadenante. Las infecciones son un desencadenante común en aquellas personas con una predisposición genética y en los casos esporádicos^(8, 9).

La linfocitosis hemofagocítica primaria o familiar, con patrón de herencia autosómica recesiva, es una enfermedad mortal con una supervivencia media de menos de 2 meses después del diagnóstico si no se trata. Por lo general, tiene su inicio durante la infancia. Las pruebas genéticas han demostrado que la forma primaria puede ocurrir a cualquier edad, desde la presentación en útero con hidropesía fetal hasta tan tarde como los 70 años de edad. La linfocitosis hemofagocítica secundaria se desarrolla como resultado de la fuerte activación del sistema inmune, que puede ser desencadenada por una infección grave (49%), tumores malignos (27%), enfermedades autoinmunes (7%), algunas enfermedades metabólicas y síndromes de deficiencia inmune (6%). Es importante destacar que el inicio y los brotes de la enfermedad, tanto primaria como secundaria, pueden ser desencadenados por infecciones⁽¹⁰⁾.

A pesar de los avances en el conocimiento, la patogenia de la linfocitosis hemofagocítica aún no está clara. Desde la primera descripción de las mutaciones del gen perforina, emitida por Stepp en 1999, ha surgido información valiosa sobre las mutaciones genéticas que dan lugar al fenotipo de la linfocitosis hemofagocítica. En la actualidad, del 20 al 50% de los genes implicados en la patogenia se desconocen; lo que está claro es que todas las anomalías genéticas conocidas conducen a defectos en proteínas que desempeñan un papel importante durante la secreción en la vía citolítica⁽¹¹⁾.

La forma familiar o primaria se cree que se debe a la terminación defectuosa de la respuesta inmune, que resulta en la activación persistente de los macrófagos y las células T citotóxicas. Una hipótesis alternativa implica el fracaso para eliminar antígenos que resultan en la estimulación continua de las células efectoras inmunes. Es posible que tanto el fracaso para eliminar el antígeno que provoca una estimulación continua y el fracaso para terminar la respuesta inmune jueguen un papel importante. La patogenia de la forma secundaria o adquirida es aún menos clara, aunque se ha encontrado que estos pacientes tienen cambios heterocigotos o polimorfismos en los genes de la linfocitosis hemofagocítica primaria.

Aunque la patogenia exacta de la enfermedad no se conoce bien, es evidente que las manifestaciones clínicas se deben a la hiperactivación de los linfocitos T CD8 y los macrófagos; la proliferación, la migración y la infiltración de estas células en varios órganos, y a la hiperproducción de citocinas con niveles persistentemente elevados de las múltiples citocinas proinflamatorias en sangre, lo que resulta en disfunción orgánica progresiva que puede conducir a la muerte⁽³⁾.

El problema primario al diagnóstico de la linfocitosis hemofagocítica es que carece de marcadores específicos de la enfermedad; la clínica es inespecífica y es caracterizada, independientemente de la etiología, por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias y el hallazgo de macrófagos activados en órganos hematopoyéticos, por lo que resulta en ocasiones en falla orgánica y muerte⁽¹²⁾. Igualmente, pueden coexistir con manifestaciones neurológicas, resultado de la infiltración de macrófagos, y con mal pronóstico cuando llegan a presentarse, y manifestaciones dermatológicas, tales como eritrodermia, *rash* maculopapular generalizado, petequias y púrpura.

Los exámenes de laboratorio dirigidos a evaluar el síndrome se realizan en el abordaje de una fiebre de origen desconocido y consisten en biometrías hemáticas, estudios de coagulación y pruebas de función hepática, y cuando se tiene la sospecha, se agrega adicionales marcadores, como ferritina (>500 mg/dL), triglicéridos y estudios inmunológicos. Adicionalmente, aunque no se ha comprobado la utilidad clínica, se recomienda solicitar las mutaciones puntuales de dicha patología (PRF1, UNC13D, STX11 y UNC18B), así como otros paraclínicos que son de utilidad, como hipoalbuminemia, DHL, Dímero D y PCR elevado, cultivos, serologías o PETCT en caso de sospecha de un factor desencadenante^(13, 14).

En el 2004, se propusieron criterios diagnósticos que definieran el síndrome, los cuales se resumen en dos puntos: A) Diagnóstico molecular (mutaciones genéticas puntuales PRF1, UNC13D, STXVP1, SH2D1A o XIAP), y B) Cinco criterios clínicos (fiebre, esplenomegalia, citopenias periféricas (mínimo 2); hipertriglicéridemia y/o hipofibrinogenemia; hemofagocitosis en la médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado (la modalidad de elección es la biopsia de médula ósea por su accesibilidad y menor complicación); ferritina >500 ug/L; baja o ausente actividad de las células NK, e incremento de la concentración de CD25 >2400 U/ML5. Como factores de mal pronóstico, se tienen en cuenta la hipoalbuminemia, trombocitopenia e hiperferritinemia (>50,000) pues incrementan la mortalidad. Deben cumplirse 5 de los 8 criterios para realizar el diagnóstico, y son los que se utilizan actualmente; puede que no todos los pacientes cumplan los 5 criterios, por lo que debe evaluarse caso por caso^(7, 15).

Por otra parte, aunque una elevación de ferritina es un indicador altamente sensible y específico para el síndrome hemofagocítico (SHF) en niños, su especificidad disminuye en adultos, y no es un buen predictor de la enfermedad en esta población. No obstante, un nivel elevado de ferritina siempre debe llevar a considerar la posibilidad de SHF. Los estudios genéticos y funcionales no se recomiendan en adultos debido a que las anomalías son raramente detectables. El "Hscore" resulta ser una herramienta útil para un SHF reactivo, ya que estima la probabilidad en función de variables clínicas, biológicas y citológicas^(7, 12).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Sociedad de Histiocyte

<i>El diagnóstico se establece si al menos uno de los siguientes se cumple: A o B</i>	
A)	Diagnóstico molecular con análisis genético consistente con linfohistiocitosis hemofagocítica
B)	Reunir 5 de los siguientes ocho criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre 2. Esplenomegalia 3. Citopenias en sangre periférica \geq a 2 líneas: <ul style="list-style-type: none"> -Hemoglobina <9 g/Dl -Plaquetas $<100.000/$ uL -Neutrófilos $< 1.000/$ uL 4. Hipertrigliceridemia en ayunas ≥ 265 mg/dl y/o hipofibrinogenemia < 1.5 g/L 5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado. 6. Disminución o ausencia de actividad de células NK. 7. Ferritina >500 ug/L 8. Soluble CD25 (receptor de interleucina-2) elevado >2.400 U/ml

Fuente: Otárola B. et al., 2020 ⁽⁷⁾.

Un tratamiento oportuno es esencial para la supervivencia de los pacientes afectados; con frecuencia, la barrera más común para un resultado exitoso es un retraso en el diagnóstico, el cual es difícil debido a la rareza de este síndrome, la presentación clínica variable, la falta de especificidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio. Antes de la iniciación de los regímenes terapéuticos actuales, la tasa de supervivencia a 1 año de los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica primaria estaba cerca del 0% ⁽⁶⁾. El tratamiento actual en los adultos está centrado en la supresión del estado hiperinflamatorio, enfocado en la destrucción de linfocitos T citotóxicos y macrófagos con citotóxicos, terapia inmunosupresora y el tratamiento de cualquier etiología desencadenadora del síndrome hemofagocítico.

La terapéutica está basada en el protocolo pediátrico HLH-94/-2004, considerando un régimen de 8 semanas, con un curso de inducción de dexametasona, etopósido, ciclosporina y, en caso de manifestaciones neurológicas, metrotexate intratecal e hidrocortisona. Sin embargo, muchos hematólogos prefieren como terapia adicional por persistencia de la enfermedad a la ciclosporina o tacrolimus; este último es el de elección por su menor nefrotoxicidad ⁽²⁾. Cuando se tiene una causa identificable responsable del inicio del síndrome hemofagocítico, tal como un proceso infeccioso, y el paciente está estable, puede responder a la terapia dirigida contra el microorganismo; no obstante, si existe deterioro clínico, sería necesario iniciar la quimioterapia antes descrita, exceptuando infección por Epstein Barr, que requiere terapia con etopósido coadyuvante.

Las causas inmunológicas requerirán tratamiento con inmunosupresores a dosis altas y, cuando se trata de las malignas, es necesario una quimioterapia dirigida al proceso oncológico ⁽⁴⁾. En el caso de que no se encuentre el desencadenante, debería realizarse un trasplante alogénico de médula ósea, pero evitan-

dose cuando existe actividad por alto riesgo de rechazo o iniciar terapia con alemtuzumab para atenuar la enfermedad ⁽⁸⁾. El primer protocolo terapéutico, organizado en 1994, resultó en una tasa de supervivencia global del 55%, con una probabilidad de supervivencia del 62% para los pacientes manejados con trasplante de células hematopoyéticas. Posteriormente, con la introducción del acondicionamiento de intensidad reducida y una mayor experiencia, la supervivencia después del trasplante ha mejorado hasta un 92%. Las tasas de mortalidad reportadas en la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria varían del 8 al 22%. El retraso en el diagnóstico y la afectación multiorgánica se asocian con un pronóstico inferior, ya sea en la forma primaria o secundaria, y la terapéutica necesita ser establecida lo antes posible para prevenir el daño tisular irreversible ^(6; 11).

CONCLUSIONES

En resumen, la linfohistiocitosis hemofagocítica es una enfermedad rara, poco sospechada en la práctica clínica, en la que el diagnóstico suele realizarse de manera tardía por la variabilidad de presentación clínica y las diferentes etiologías. Es importante considerarlo en los pacientes con fiebre de origen desconocido y citopenias de etiología indeterminada para brindar un tratamiento oportuno, disminuir las complicaciones y la mortalidad, y siempre, ante estos casos, se necesita un abordaje multidisciplinario para tomar decisiones en conjunto.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henter, J.-I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imashuku, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J., & Janka, G. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 48(2), 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
2. Abdelhay, A., Mahmoud, A. A., Al Ali, O., Hashem, A., Orakzai, A., & Jamshed, S. (2023). Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006-19: A national, retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*, 62, 102143. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102143>
3. Campo, M., & Berliner, N. (2015). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29(5), 915-925. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.009>
4. Henter, J. I., Elinder, G., Söder, O., & Ost, A. (1991). Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 80(4), 428-435. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x>
5. Yan, W., Qi, C., Renwei, H., Qisi, L., & Haibin, H. (2022). Adult primary hemophagocytic syndrome: Report of 1 case and review of literature. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 31, 357-360. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115356-20210521-00124>
6. Weitzman, S. (2011). Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2011, 178-183. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.178>
7. Otárola B., D., Troncoso L., N., Álvarez C., D., Bahamondes M., L., Otárola B., D., Troncoso L., N., Álvarez C., D., & Bahamondes M., L. (2020). Síndrome hemafagocítico, enfrentamiento diagnóstico y terapéutico actual. Revisión a partir de un caso relacionado a virus Epstein-Barr. *Revista médica de Chile*, 148(3), 371-380. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000300371>
8. Filipovich, A., McClain, K., & Grom, A. (2010). Histiocytic disorders: Recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 16(1 Suppl), S82-89. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.014>
9. Valade, S., Monseau, G., Mariotte, E., & Darmon, M. (2021). Diagnostic Performance of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Criteria and HScore in Critically Ill Patients With Severe Hemophagocytic Syndrome. *Critical care medicine, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005038>
10. George, M. R. (2014). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Review of etiologies and management. *Journal of Blood Medicine*, 5, 69-86. <https://doi.org/10.2147/JBM.S46255>
11. Yaseen, N., Ali, S., & Aziz, H. (2024). Hemophagocytic syndrome: Laboratory and molecular characterization. *Iraqi Journal of Hematology*. https://doi.org/10.4103/ijh.ijh_36_24
12. Piplani, S., Reet, J., Kolli, S., Tufail, M., Jelic, V., Chang, K., Srivatsava, A., Sakellakis, M., Aljareh, A., Kim, H., Kasire, S., Chaturvedi, S., Komminni, P., Kumari, P., Vukelic, M., Bejugam, V. R., & Radulovic, M. (2024). PREVALENCE AND OUTCOME OF HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS (HLH) AND MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME (MAS) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. En *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 83, p. 1868). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2024-eular.2048>
13. Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., Coppo, P., & Hejblum, G. (2014). Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 66(9), 2613-2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
14. Filipovich, A. H., & Chandrakasan, S. (2015). Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29(5), 895-902. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.007>
15. Schram, A. M., & Berliner, N. (2015). How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*, 125(19), 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>

Como citar el presente artículo:

Samaniego J, Guzmán S, Samaniego F, Córdova E. Fiebre y cefalea, con diagnóstico final de linfohistiocitosis hemofagocítica: reporte de un caso y revisión de bibliografía. Reporte de caso. *Indexia*. Abril 2024.

Tabla 2. Resumen de estudios de laboratorio

Día uno de hospitalización	Leucocitos: 15000, ALT: 136; AST: 78, fosfatasa alcalina: 141, GGT: 221 DHL: 183, ferritina: 893.8, LCR: incoloro, transparente, células 0, Glu 56.8, Prot 28.4, Gram: negativa, tinción china: negativo.
Día dos de hospitalización	Hemoglobina: 12, VCM: 93.4, HCM: 32.1, ADE: 13.7, Plaquetas 105.000 leucocitos: 30000, linfocitos absolutos: 300, proteínas: 5.86 bilirrubinas totales: 2.82, bilirrubina directa: 0.72, bilirrubina indirecta: 2.1, lactato deshidrogenasa: 549. Hemocultivos negativos. PCR 160 mg/dl
Día tres de hospitalización	Plaquetas 105.000 PCR: 154.63. Reacciones febriles: paratífico a y b; tífico O H <i>Brucella Avortus</i> : negativo; Proteus OX: positivo 1:40
Semana 1	Perfil de hepatitis A, B y C: Negativo. Ferritina: 4195, VIH: NO REACTIVA
Semana 1	Aspirado de médula ósea: Patrón de maduración de la serie granulocítica, similares a un síndrome mielodisplásico, a corroborar con la clínica, además de presencia de macrófago (flecha) con células sanguíneas intracitoplasmáticas compatible con hemofagocitosis. Mielocultivo: sin desarrollo de microorganismos a los 28 días de incubación y BAAR negativo a 8 semanas de incubación.
Semana 1	Anticuerpos antinucleares: positivos patrón moteado (1:160), DNA doble: negativo. Anti SM negativo. Anti Ro negativo. Anti La negative.
Semana 1	Anticuerpos de Epstein Barr: Cápside IgG: 485; Cápside IgM: <10, Ac IgG temprano: 5; antígeno IgG nuclear: 344; parvovirus B19 < 100. PCR de virus respiratorios: influenza A positivo. parainfluenza tipo 4, adenovirus, parainfluenza tipo 1, tipo 2, tipo 3; influenza B, rinovirus A/B/C, enterovirus Metapneumovirus, Bocavirus 1/2/3/4, coronavirus, virus sincitial respiratorio A y B negativos. Lavado broncoalveolar de lóbulo superior izquierdo: BAAR negativo. Cultivo respiratorio: sin aislamiento, hongos y micobacterias. Cultivo micobacterias negativo. PCR en tiempo real para mycobacterium no tuberculosis negativo.

Imágenes

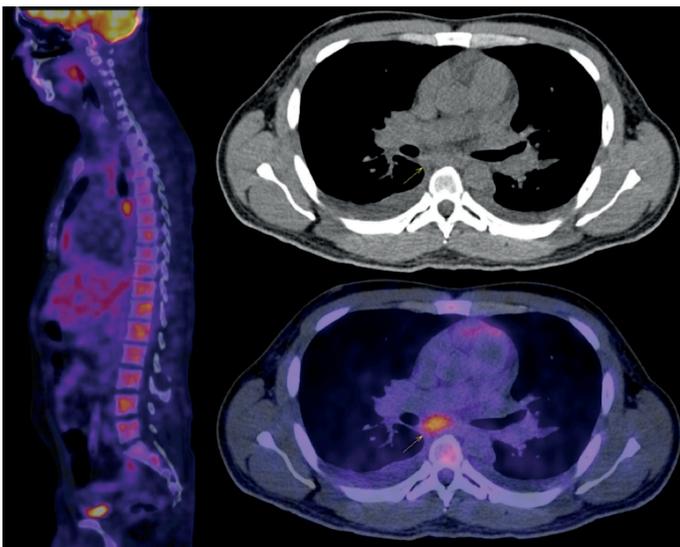


Figura 1.

PET-CT con ¹⁸F-FDG. Aumento de la actividad glucolítica en la porción medular del esqueleto axial, así como en un ganglio subcarinal de 29 mm y otro mediastinal. Existe concentración fisiológica del radiofármaco en cerebro, anillo de Waldeyer, miocardio, hígado, intestino y vejiga.

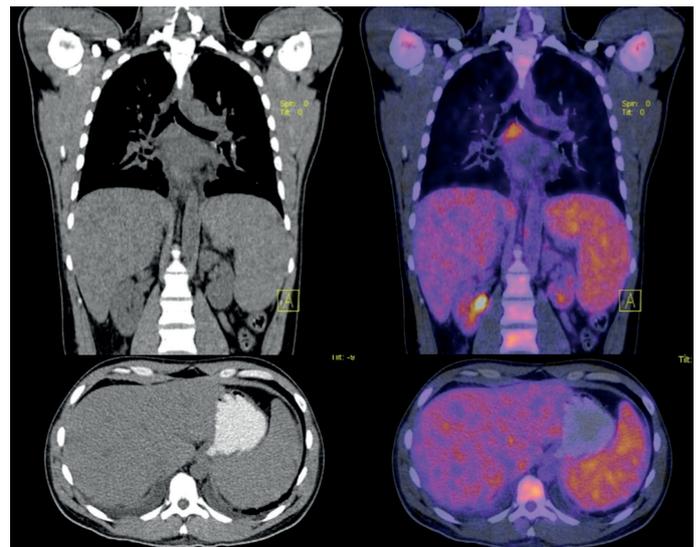


Figura 2.

PET-CT con ¹⁸F-FDG. Metabolismo glucolítico anormal en ganglio subcarinal y hepatoesplenomegalia con inversión de la relación de actividad hígado-bazo. Existe concentración fisiológica del radiofármaco en riñones.

Tema de actualidad



Presentación del libro Algoritmos médicos de patologías frecuentes en pediatría

Presentation of the book Medical algorithms for common pathologies in pediatrics

Augusto Álvarez Toledo ¹

¹ Hospital Clínica San Agustín

Fecha recepción: 31-07-2024

Fecha aceptación: 02-08-2024

Fecha publicación: 15-08-2024

La pintura “The Doctor”, de Sir Luke Fildes, fechada en 1891, nos llena la vista de una escena magistralmente llevada al lienzo, en la que, en una pequeña habitación apenas alumbrada por una lámpara y la luz de la mañana, que tímida entra por la ventana, ocurre un drama angustioso en extremo, cuyos protagonistas son una niña gravemente enferma, un padre desconcertado, una madre desconsolada y un médico de mirada atenta-inteligente-escrutadora.

La mente del galeno debe ser un torbellino de análisis de posibilidades que le permitan aplicar sus conocimientos con sabiduría y ética. Sin duda, ya debió revisar, en las horas y minutos previos, la literatura médica disponible actualmente.

Los médicos, y en especial quienes atienden niños, en algún momento de su práctica profesional, van a requerir del apoyo de bibliografía selecta y actualizada, que les permita establecer su criterio en el manejo de algunos casos, y de ser necesario, redirigir sus esfuerzos cuando estos son especialmente difíciles y complicados.

En este contexto, sería un desacierto no mencionar a instituciones y personas que, en nuestro país y provincia, cumplieron un papel de nítida importancia en el desarrollo y consolidación de una de las ramas de la ciencia médica, que se dedica al cuidado de la salud de quienes son presente y futuro de la humanidad: los niños. La imposibilidad de disponer de información completa de todas las provincias del país dejará injustamente fuera de esta relación a verdaderos héroes anónimos de la pediatría ecuatoriana.

En la ciudad de Quito, los Hospitales San Juan de Dios, Eugenio Espejo y el Hospital de Niños Baca Ortiz tienen su historia propia como pioneros en la atención pediátrica. En 1899, se funda la Maternidad de Quito, en donde los niños son atendidos por los médicos obstetras y comadronas. El Gobierno de Eloy Alfaro, beca al doctor Julio Vásconez, quien se forma como pediatra en New York. Luego de seis años, regresa y cumple con lo estipulado en su beca: enseñar en la Facultad de Medicina de Quito, para lo cual se incorpora la cátedra de Pediatría a su pénsum.

Más adelante, en el año 1909, luego de cuatro años de formación como obstetra en Alemania, regresa el insigne lojano doctor Isidro Ayora Cueva, y es nombrado director de la Maternidad de Quito. Con su sabiduría, conocimientos, y sobre todo con pasión, logra convertir a la institución, puesta bajo su égida, en un referente de la atención a las madres y recién nacidos. En el

1. E-mail: anibalfranc1949@gmail.com

 ORCID iD: 0000-0002-1362-6737

año 1951, durante el Gobierno del señor Galo Plaza Lasso, se inaugura la nueva maternidad para Quito, con infraestructura y dotación acordes a la época. Así, el 28 de marzo de ese año, con la presencia del presidente Plaza Lasso y sus ministros, abre sus puertas la maternidad de Quito, que desde entonces lleva el nombre de quién es orgullo de Loja: el doctor Isidro Ayora Cueva.

De esta forma, la Maternidad Isidro Ayora se convierte en la cuna de la neonatología ecuatoriana, cuando, con la presencia de los doctores Nicolás Espinosa Román, Gualberto Arias, Fabián Vásconez y Carlos Naranjo, inicia su funcionamiento la Sala 205, en la cual se aplican criterios científicos, organizativos y administrativos que determinan cuidados de alta calidad para neonatos enfermos. Al mismo tiempo, su accionar dio espacio a profesionales que, luego de recibir su formación en sus instalaciones, fueron a replicar sus conocimientos en otras instituciones de la ciudad de Quito y en las demás provincias.

La presencia de nuevos profesionales con notables conocimientos científicos, y comprometidos con el trabajo ético y responsable, consolida las labores de la Maternidad Isidro Ayora como ejemplo de atención materno-neonatal. Al respecto, es de justicia mencionar a los doctores Efraín Centeno Mosquera, Víctor Hugo Espín Mayorga, Anibal Arias Beltrán, Lourdes Estrella Arias, Jorge Pizarro Álvarez y Lenin León Camacho.

Posteriormente, el 30 de mayo de 1970, se inaugura el Hospital Carlos Andrade Marín de la capital de la república, que cuenta con un prestigioso servicio de Pediatría, en el que laboran los doctores Nicolás Espinosa Román -quien asume el reto de dirigir esta área luego de dejar organizando la atención neonatal en la Maternidad Isidro Ayora -, Gabriel Ordóñez Nieto, Edison Altamirano, Olga Guayasamín, Haideé Gallegos de Salvador, Daniel Gallegos.

Dentro de las actividades del Hospital Carlos Andrade Marín, es un hito la inauguración de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, en 1980, bajo la dirección y coordinación del doctor Gabriel Ordóñez Nieto. En ese entonces, la presencia de los doctores Rodrigo Bossano Rivadeneira (cardiólogo-pediatra) y Edwin Ocaña (cirujano-pediatra) es fundamental.

Por su parte, el Hospital de niños Baca Ortiz cuenta con un grupo de pediatras de muchísimo prestigio, entre ellos los doctores Washington Arias, Enrique Chiriboga Villaquirán, Nelson Dávila, Enrique Pita. En el Hospital Eugenio Espejo laboran los doctores Miriam Cabezas, Gualberto Arias, Renato Pérez Morgan, Carlos Valencia y Fausto Villamar.

En 1975, con ese contingente selecto de médicos pediatras de los hospitales mencionados, bajo la dirección del doctor Nicolás Espinoza Román, se inicia en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador el primer Postgrado de Pediatría, hecho histórico en la formación de especialistas en el cuidado de los niños del Ecuador. Son los pediatras formados en este postgrado, quienes inician en la mayoría de las provincias una etapa determinante en el desarrollo de la pediatría y la neonatología.

En la historia de la atención médica de la ciudad de Guayaquil, sobresalen los nombres del doctor Francisco Campos Coello quien, como presidente de la Ilustre Municipalidad, el 29 de enero de 1888, entrega a la Junta de Beneficencia el renovado

edificio donde funcionaría el Hospital Civil, el mismo que cuenta con maternidad y anfiteatro. Tristemente, fue destruido por un incendio el 16 de julio de 1902. La rehabilitación la tomó a cargo la Junta de Beneficencia con el apoyo irrestricto de bienes y conocimientos del señor Alejandro Mann, de ciudadanía alemana. Aquí también es importante la contribución de don Alejandro Calisto Romero.

La inauguración del Hospital Luis Vernaza (1924), que se dedica a medicina general, y de la Maternidad Enrique Sotomayor (1948) que, a su vez se encarga del cuidado materno-neonatal, determina que el Hospital Alejandro Mann sea destinado a la atención exclusivamente pediátrica. Para ese entonces cuenta ya con un nuevo pabellón de Cardiología.

Sin embargo, el proyecto de construcción del hospital de niños más moderno del Ecuador, que cuenta con tecnología de punta y capacidad de resolución de toda patología pediátrica, se consolida y concluye el año 1999. El Hospital de Niños Doctor Roberto Gilbert Elizalde se inaugura el 09 de octubre del 2000. Los nombres de los doctores Roberto Gilbert Elizalde, Francisco de Icaza Bustamante, Modesto Carbo Noboa, Enrique Hurtado y Flor Falconí Villagómez deben perennizarse como maestros de generaciones de médicos dedicados a la atención pediátrica, con elevada formación científica y humanística.

En la ciudad de Riobamba, la historia de la atención pediátrica precisa algunos datos de sumo interés. En agosto del año del centenario de la vida republicana, se había concretado el propósito de crear una clínica para niños y un asilo para mendigos, que estarían a cargo de la Junta de Beneficencia Pública del Chimborazo.

Gestiones positivas del poeta Miguel Ángel León, del doctor Alfonso Villagómez Román y de la señora Margarita Dávalos de Treviño logran del Ilustre Consejo Cantonal la aprobación y el permiso de construcción. Al momento de su inauguración, dispone de dos salas de internación y un pensionado; lleva el nombre del doctor Alfonso Villagómez Román, fallecido víctima de la peste bubónica en 1939.

La atención pediátrica en la ciudad de Cuenca está ligada al Hospital San Vicente de Paúl y a los nombres de los doctores Carlos Berrezueta, Nicolás Ramírez, Arturo Landívar, Miguel Tenorio, Octaviano Palacios, Moisés Arteaga, Enrique Rodas, Agustín Cueva, Jorge Montalvo, Magdalena Molina y César Martínez. Por otro lado, tanto la atención pediátrica como la neonatológica se robustecen con la presencia de los doctores Bolívar Quito Riera y Germán Montes Orozco, egresados de la primera y segunda promociones del Postgrado de Pediatría de la Universidad Central del Ecuador. Igualmente, son importantes los aportes de los doctores Arturo Quizhpe y Guillermo Arias.

En nuestro caso particular, la historia de la pediatría en la provincia de Loja está unida al centenario Hospital San Juan de Dios, cuyo inicio se da en el año 1790 según consta en la obra del doctor Pío Jaramillo Alvarado. Un documento firmado por el corregidor y justicia mayor de Loja, Tomás Ruiz de Quevedo, de fecha 15 de octubre de 1810, da cuenta de la inexistencia de medicamentos y personal imprescindible para su funcionamiento. El conocido hospital sufre dos clausuras por falta de fondos: 1820 y 1869, y su existencia está indeleblemente fusionada a los nombres del Libertador Simón

Bolívar y del doctor Isidro Ayora Cueva, quienes intervinieron decididamente para que se logren superar graves problemas, especialmente económicos, que amenazaban con paralizar sus actividades.

La atención pediátrica como tal, en el Hospital Civil San Juan de Dios, se establece en el año 1958, cuando se asigna a la doctora Mercedes Vicenta García Torres a la Sala de Pediatría. Hasta ese entonces, los niños se atendían en una sala adjunta a la dedicada a Ginecología y Obstetricia. A partir de entonces, los niños lojanos y de las provincias cercanas son beneficiados de la atención prolija, humanística y de calidad que logra la doctora García Torres, con todo su empeño en el funcionamiento del naciente servicio de Pediatría, pese a las condiciones no adecuadas en términos de personal, insumos hospitalarios y medicamentos.

Dos hechos de importancia capital en la atención médica de la comunidad lojana confluyen: el 11 de septiembre de 1969 inicia sus actividades la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Loja y el 2 de agosto de 1979 se inaugura el moderno hospital regional y docente, que llevaría desde entonces el nombre del ilustre médico lojano, doctor Isidro Ayora Cueva.

En la década de los años 70, se hace realidad el proyecto de planificación y construcción del nuevo hospital para Loja, y siendo ministro de Salud el doctor Gil Bermeo Vallejo; director de Salud de Loja, el doctor Hugo Guillermo González, y director del Hospital el doctor Humberto Castillo Franco, el 2 de agosto de 1979, se inaugura el Hospital Regional y Docente Isidro Ayora. La flamante institución cuenta con los servicios de Clínica, Cirugía, Ginecobstetricia y Pediatría. Se inicia, además, la atención de la Unidad de Neonatología.

El servicio de Pediatría, bajo la dirección de la doctora Mercedes García Torres, se fortalece con la presencia de los doctores Manuel Reyes Rodríguez, Espartaco Rodríguez Bustamante y el cirujano-pediatra doctor Patricio Vargas Acosta. Asimismo, los servicios de especialidades tienen el apoyo de personal de médicos, enfermeras y de servicios con una sólida formación, que colaboran con el personal docente y estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Loja.

La atención de la salud de los niños, tanto en lo concerniente a aspectos básicos de prevención, nutrición, control del desarrollo pondo-estatural y psicológico, así como al manejo científico y oportuno de las patologías presentes en edad pediátrica, se robustecen en forma neta con el aporte de los pediatras formados en el postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, los doctores Edgar Viteri Yáñez, Augusto Álvarez Toledo, Elsa Álvarez Toledo, Beatriz Vire Riascos, Luis Castillo Arévalo y Fabián Celi Cueva.

El fortalecimiento de la atención de los niños en la ciudad y provincia de Loja tuvo un impulso formidable con el Postgrado de Pediatría de la Universidad Nacional de Loja, que inicia sus actividades en el año 1996, y ha formado un número importante de especialistas que se desempeñan con éxito en las unidades de salud, tanto estatales como particulares.

Las sólidas bases de conocimiento de la anatomía, particular fisiología y desarrollo psicomotor en la niñez, en conjunto con el estudio profundo y comprensión de la sutil fisiopatología de las enfermedades que afectan a los menores de edad, la moderna farmacología y la disponibilidad de medicinas, y también de los recursos tecnológicos que se perfeccionan sustantivamente de año en año, han permitido que logros importantes en la salud pediátrica sean medidos y cuantificados en las dos últimas décadas.

En este contexto, la idea del doctor Fabián Celi Cueva de dejar para la posteridad un texto de pediatría, que perennice la evidencia de nuestro quehacer y experiencia, ya sea en la práctica profesional o en la docencia como especialistas en Pediatría, logra sensibilizar a un grupo selecto de colegas. Se inicia así el proyecto que cuenta con la asesoría del doctor Abimael González, con la clara perspectiva de que el libro incluya los temas más frecuentes y relevantes de la práctica pediátrica en nuestro medio, redactados en lenguaje científico de fácil comprensión, luego de una revisión bibliográfica actualizada y exhaustiva, y que sirva como texto de consulta y apoyo a los médicos que realizan sus actividades en las unidades de salud, donde el laboratorio clínico y de imagenología son prácticamente inexistentes.

Es nuestro objetivo primordial que el libro *Algoritmos médicos de patologías frecuentes en pediatría* sea leído bajo cualquier tipo de luz, o en las modernas pantallas de los dispositivos actuales, por profesionales interesados en encontrar una forma de actuar eficiente frente a las patologías de nuestros niños, aun en los lugares donde las condiciones para su atención no sean las mejores.



Figura 1. Código QR de acceso al libro.

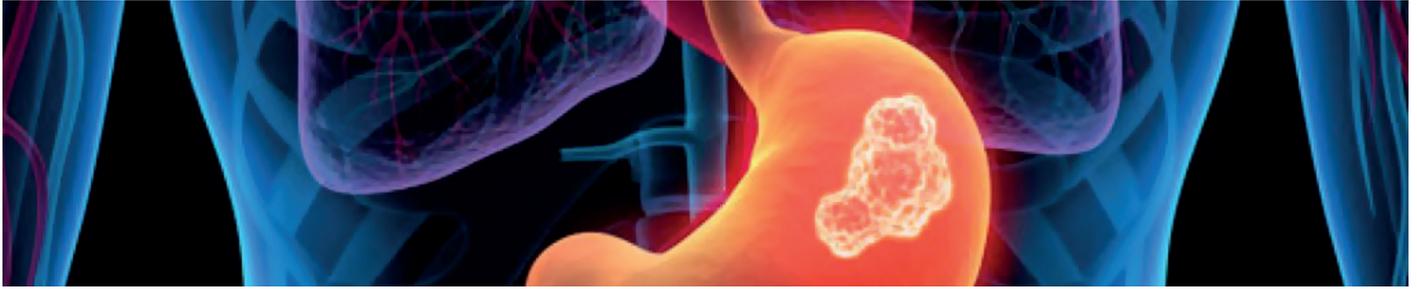
Fuentes:

- HISTORIA DE LAS CIENCIAS Y EL PENSAMIENTO CIENTIFICO EN EL ECUADOR. Decurso de la Atención Médica a los niños del Ecuador e Historia comparativa con otras realidades. Dr. Gabriel Ordoñez Nieto. 2014
- FUNDAMENTOS CIENTIFICOS Y SOCIALES DE LA PRACTICA PEDIATRICA VOL. 3 Reseña histórica del Servicio de Perinatología y Neonatología del Hospital "Carlos Andrade Marín" Dr. Gabriel Ordoñez Nieto. 2010

Como citar el presente artículo:

Álvarez A. Presentación del libro *Algoritmos médicos de patologías frecuentes en pediatría*. Tema de actualidad. Indexia. Abril 2024.

Investigación original



Análisis de supervivencia global a cinco años en pacientes con cáncer gástrico atendidos en la provincia de Loja-Ecuador

Analysis of overall 5-year survival in patients with gastric cancer treated in the province of Loja-Ecuador

Pablo R. Aldaz-Roldán ^{1,2A}; Xavier Astudillo-Romero ^{1B}; Alexis Manrique G. ^{1C}; Grace Cambizaca ^{1D}; Diana Marín ^E; Daniel Aldaz-Correa ^{4F}; María Chiriboga ^{1G}; Miriam Encalada ^{1H}

1 Universidad Técnica Particular de Loja, Facultad de Ciencias de la Salud, Loja, Ecuador

2 Hospital de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA) Núcleo de Loja, Ecuador, Departamento de Radioterapia y Medicina Nuclear

3 Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

4 Universidad Nacional de Loja, Facultad de Medicina, Loja, Ecuador

Fecha recepción: 18-05-2024

Fecha aceptación: 10-07-2024

Fecha publicación: 01-08-2024

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico es uno de los que presentan mayor mortalidad a nivel mundial. La supervivencia del adenocarcinoma gástrico a cinco años fluctúa entre el 5-15% y depende principalmente del estadio al diagnóstico. **Objetivos:** Identificar los factores asociados con la supervivencia global a cinco años en los pacientes con cáncer gástrico en la población estudiada. **Metodología:** Estudio con diseño de cohorte de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el Hospital Sociedad de Lucha Contra el Cáncer Núcleo de Loja-Ecuador, de julio de 2009 a diciembre de 2014, y con seguimiento hasta diciembre de 2019. Se estimó la supervivencia con el método actuarial y con el método de Kaplan-Meier y se utilizó una regresión de Cox para estimar los Hazard ratio ajustados. **Resultados:** Se estudiaron 131 pacientes. La mediana supervivencia global fue 0,85 años (intervalo de confianza 95%: 0,70-0,98) y el 15% de los pacientes sobrevivió a los 5 años. Los principales predictores de peor supervivencia fueron edades menores a 40 años, estadio clínico IV (hazard ratio = 4,57 intervalo de confianza 95%: 1,50-19,92); pacientes sin gastrectomía (hazard ratio = 11,20 intervalo de confianza 95%: 4,67-28,85); y grado histológico pobremente diferenciado (hazard ratio = 3,12 intervalo de confianza 95%: 1,26 -7,79). **Conclusiones:** Una mayor supervivencia se asocia con el tratamiento quirúrgico relacionado con estadios tempranos y un diagnóstico histopatológico de tumores bien diferenciados.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer gástrico, análisis de supervivencia, mortalidad

ABSTRACT

Introduction: Stomach cancer is one of the cancers with the highest mortality worldwide. The 5-year survival of gastric adenocarcinoma fluctuates between 5-15% and depends mainly on the stage at diagnosis. **Objectives:** To identify the factors associated with overall 5-year survival in patients with gastric neoplasm in the studied population. **Methodology:** Study with a cohort design of patients diagnosed with gastric cancer at the "Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Núcleo de Loja-Ecuador Hospital", from July 2009 to December 2014 and with follow-up until December 2019. Survival was estimated with the actuarial method and with the Kaplan-Meier method and Cox regression was used to estimate adjusted hazard ratios. **Results:** 131 patients were studied. Median overall survival was 0.85

KEYWORDS:

Stomach Neoplasms, Survival analysis, Mortality

Apoyado por Universidad Técnica Particular de Loja y Hospital de SOLCA Núcleo de Loja

A. E-mail: pabloaldazr@icloud.com

 ORCID iD: 0000-0002-2677-2215

C  ORCID iD: 0000-0002-6263-6026

F  ORCID iD: 0009-0008-9616-9375

D  ORCID iD: 0000-0002-7126-5677

G  ORCID iD: 0000-0002-9981-4279

B  ORCID iD: 0000-0002-6253-1830

E  ORCID iD: 0000-0002-4715-8388

H  ORCID iD: 0009-0009-2026-3573

years (95% confidence interval 0.70-0.98) and 15% of patients survived 5 years. The main predictors of worse survival were ages under 40 years, clinical stage IV (hazard ratio = 4.57 95% confidence interval = 1.50 - 19.92); patients without gastrectomy (hazard ratio = 11.20 95% confidence interval = 4.67 - 28.85); and poorly differentiated histological grade (hazard ratio = 3.12 95% confidence interval = 1.26 - 7.79). **Conclusions:** A more prolonged survival is associated with surgical treatment related to early stages and a histopathological diagnosis of well-differentiated tumors.

IDEAS CLAVE

Según el registro nacional de tumores en Ecuador, el cáncer gástrico (CG) en Loja presenta una tasa de 25,7 hombres y 20 mujeres por cada 100 000 habitantes.

El estudio concluyó que los estadios tempranos de enfermedad, grados bien o moderadamente diferenciados de células tumorales, la realización de gastrectomía total o subtotal como parte del tratamiento, y una edad mayor a 40 años son factores que influyen positivamente en la supervivencia.

Se trata del primer análisis de supervivencia que permite conocer los factores asociados a una mayor supervivencia de los pacientes con CG, atendidos en la región.

INTRODUCCIÓN

El CG es la segunda neoplasia gastrointestinal más frecuente en todo el mundo y ocupa el sexto lugar de mortalidad por cáncer a nivel global⁽¹⁾. La incidencia de CG es más frecuente en el este de Asia, Europa del Este, América Central y América del Sur, y se conoce que el 30% de casos se diagnosticaron en etapas tempranas (etapa IA) y el 70% en etapas avanzadas^(2,3). Estudios retrospectivos realizados en Latinoamérica reportan que el 80,2% de los pacientes con esta neoplasia se diagnostican en etapas clínicas III y IV, con una supervivencia a cinco años del 4 al 30%, dependiendo del país⁽⁴⁾. En Ecuador, las tasas son altas según el registro de tumores de SOLCA Quito; para el periodo 2011-2015, se presentaron incidencias de 19,6 por 100 000 hombres y de 13,9 por 100 000 mujeres⁽⁵⁾.

El tratamiento de esta patología se basa en la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia, y la decisión de cuál utilizar depende del estadio clínico de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico es hasta el momento el único procedimiento que tiene un potencial curativo, mientras que la ausencia de metástasis ganglionares, tamaño del tumor, histología y profundidad de invasión actúan como factores pronósticos independientes en análisis multivariados⁽⁶⁻⁹⁾.

La gastrectomía total es bien conocida como un procedimiento complejo que conlleva un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad postoperatoria, sobre todo en pacientes mayores de 70 años⁽¹⁰⁾. La resección quirúrgica es factible en 60 a 80% y la mortalidad postoperatoria varía entre 6% y 14%. La tasa de supervivencia a 5 años oscila entre el 8 y el 26% en general^(9,11,12), sin embargo, en algunos países, esta supervivencia asciende al 52% en algunas series de pacientes, debido a los programas de detección precoz del cáncer o tratamientos en estadios tempranos^(13,14). Es importante señalar que la mortalidad es menor en los pacientes sometidos a resecciones radicales en comparación con cirugías con carácter paliativo⁽¹⁰⁾. Al comparar los tipos de cirugía, se reportan resultados similares en cuanto a morbi-

dad, mortalidad general y supervivencia global; pese a ello, se recomienda realizar gastrectomía subtotal si esta permite una resección completa del tumor⁽¹⁵⁾.

Otro factor que influye para la menor supervivencia es el bajo peso antes del diagnóstico por el efecto de masa producido por el tumor; a esto se añade la poca tolerancia al tratamiento quirúrgico y quimioterapia posterior y el incremento en la toxicidad y efectos secundarios más intensos debidos a déficits nutricionales⁽¹⁶⁾. La edad al diagnóstico puede influir en la morbilidad y mortalidad, considerando que los pacientes mayores sometidos a procedimientos quirúrgicos se complican más frecuentemente por sus comorbilidades, en comparación con los pacientes más jóvenes⁽¹⁰⁾.

Adicionalmente, en pacientes jóvenes menores de 50 años, en algunos estudios, se ha reconocido una mayor frecuencia de tumores más agresivos, como los de patrón de crecimiento difuso^(17,18), lo cual implica peores características clínicas y patológicas, que reflejan un pronóstico desfavorable para la supervivencia en comparación con pacientes de mayor edad⁽¹⁹⁾. Así se determinó en un estudio que reportó que los tumores de tipo difuso presentaron peor pronóstico que los de tipo intestinal ($p=0,013$), y el análisis multivariado reveló que el estadio T, estadio N, tamaño del tumor y clasificación de Lauren difuso eran factores independientes de peor pronóstico; igualmente se corroboró que los CG de tipo difuso se asociaron significativamente con pacientes jóvenes de sexo femenino, localizaciones distales y clasificación TNM más avanzado⁽²⁰⁾.

Asimismo, está demostrada la fuerte relación del *Helicobacter pylori* en la génesis del CG (21), sin embargo, las investigaciones no han demostrado estadísticamente la influencia del *H. pylori* en la supervivencia luego de que el CG está establecido⁽²²⁾.

En otro orden de ideas, para el 2020, la incidencia de CG en Ecuador fue del 12,5 por 100 000 habitantes⁽²³⁾, la incidencia en Loja fue en hombres (27,7) y en mujeres (21,1) hasta el 2014 (5), y alcanzaron cifras tan elevadas como la mayor incidencia en el mundo (22,4 en el este de Asia)⁽²³⁾. Además de eso, no se han analizado los datos que rutinariamente se vienen recolectando en el Registro de Tumores SOLCA Núcleo de Loja desde 1997, que sigue los estándares de calidad establecidos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Es por ello que se decidió realizar una investigación retrospectiva para identificar los factores asociados con la supervivencia global a cinco años en los pacientes con diagnóstico de CG, en la cual se planteó la hipótesis de que los factores que afectan negativamente a la supervivencia son estadios clínicos avanzados, presencia de histologías poco diferenciadas, presencia de *H. pylori*, dificultades para realización de gastrectomías curativas, bajo peso y edades avanzadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de una investigación que utilizó un diseño de cohorte con todos los pacientes diagnosticados con CG en el hospital SOLCA Núcleo de Loja-Ecuador, de julio de 2009 a diciembre de 2014, y con seguimiento hasta diciembre de 2019 para determinar la supervivencia global a cinco años.

Contexto

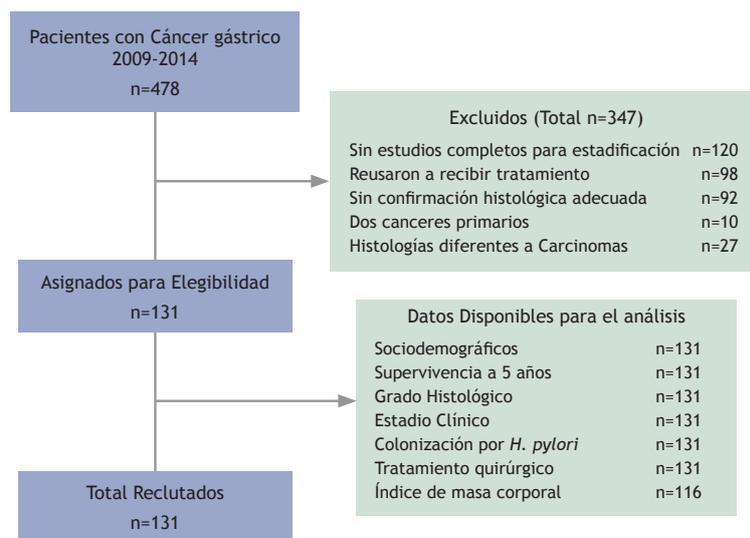
El estudio se desarrolló en el Hospital de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, (SOLCA Núcleo de Loja), que es la unidad de referencia de pacientes para diagnóstico, tratamiento y seguimiento oncológico al sur del Ecuador. Este centro cuenta con un área en la cual se recopilan los datos de todos los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer, conocido como Registro de Tumores SOLCA Núcleo de Loja, que abarca la provincia ubicada al sur de Ecuador, la cual cubre aproximadamente el 2,56% de la población ecuatoriana. Este registro capacita continuamente al personal para la recopilación de los datos de los pacientes de acuerdo con las recomendaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

Los esquemas de diagnóstico y tratamiento cumplen los lineamientos de la *National Comprehensive Cancer Network*. El seguimiento de todos los pacientes, una vez finalizado su tratamiento oncológico, se realiza trimestralmente durante el primer año y semestralmente hasta completar los cinco años de control, o hasta que el paciente lo requiera, con el fin de establecer si hubo curación completa, progresión o recaída de la enfermedad, en cuyo caso posteriormente se continúa con otra fase del tratamiento si así se requiere, según lo estipulado en la misma guía.

Población y muestra

El universo estuvo constituido por 478 pacientes diagnosticados con cáncer de estómago, estadio I-IV, en el hospital SOLCA Núcleo de Loja-Ecuador, entre el 01 de junio de 2009 y el 31 de diciembre de 2014. Para la muestra se incluyó a todos los pacientes que contaron con estudio histopatológico, endoscopia y estudios imagenológicos, como tomografía o resonancia magnética, para su estadificación. De un total de 478 pacientes con diagnóstico de CG de cualquier denominación, se excluyeron 347 pacientes por incumplimiento en los criterios de elegibilidad (figura 1). La muestra final quedó conformada por 131 pacientes y ninguno se perdió durante el estudio.

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes para el estudio



Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Fuente de datos

La información se obtuvo de la base de datos del Registro de Tumores SOLCA Núcleo de Loja, que es un inventario de base poblacional que toma casos, de forma programática, de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de la provincia de Loja, desde 1997. Este registro recopila y depura la información para que la base contenga información de instituciones públicas y privadas, de todas las muestras de biopsia o piezas quirúrgicas con confirmación histopatológica de cáncer, dentro y fuera de la provincia, identificando al paciente, determinando la fecha de diagnóstico. Más adelante, se somete a una revisión minuciosa de los exámenes de estadificación (endoscopia digestiva alta, tomografía o resonancia magnética corporal) para la respectiva

confirmación y clasificación de los pacientes según su estadio clínico dado por médicos especialistas.

Esta base de datos está actualizada hasta el año 2015, con información sociodemográfica y clínica de los pacientes al momento de la investigación. El acceso a la información se da con el permiso previo de la Presidencia Ejecutiva de SOLCA Loja, siempre que se use para fines de investigación o publicación.

Variables

Las variables consideradas para el análisis fueron las siguientes: edad en años (en cuatro grupos: ≤40; 41-60; 61-80, y >81), sexo, tipo de intervención quirúrgica (gastrectomía total, gastrecto-

mía subtotal o no gastrectomía), presencia de infección por *H. pylori* (positivo, negativo), grado de diferenciación histológica (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado y anaplásico/anillo de sello); índice de masa corporal (bajo peso - IMC<18,5; peso normal - 18,5 a 24,9; sobrepeso/obesidad >25), estadio clínico I - IV determinado considerando el TNM (tamaño de tumor, ganglios y metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer*, séptima edición.

Para establecer la supervivencia a los cinco años, se determinó como fecha inicial el diagnóstico establecido según el primer informe histopatológico del paciente. Se definió como fecha final, la fecha de la muerte, considerado como el evento a estudiar para el análisis de supervivencia, el cual se estableció de acuerdo con el registro de tumores, y se hizo un chequeo de todos los pacientes conforme al certificado de defunción proporcionado por el Registro Civil de Ecuador.

Análisis estadístico

Para describir la población, se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

El cálculo de la supervivencia en cada uno de los cinco años, se estableció mediante el método actuarial por cada variable de estudio. Para comparar el tiempo de supervivencia entre grupos, se estimaron medianas y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, considerando las variables sexo, estadio clínico, grado de diferenciación, infección por *H. pylori* y grupos etarios (<40; 41-60; 61-80; >80). Las diferencias estadísticas de la supervivencia según variables se establecieron utilizando el estadístico Log Rank; se consideró como significativo un valor-p bilateral <0,05.

Para el análisis multivariado, se utilizó el modelo de los riesgos proporcionales o regresión de Cox, y se estableció el Hazard Ratio con sus respectivos intervalos de confianza. El análisis de los datos se realizó aplicando el paquete SPSS versión 24.

RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 60 años (RIQ 56-76), con predominio del sexo masculino (59,5%). En las características clínicas de los pacientes a su ingreso, se destacó que el 56,9% de ellos tenían peso normal, el 45,8% estaban en estadio IV, el 45% presentó un diagnóstico histopatológico anaplásico/anillo de sello, y el 90,1% fueron negativos para infección por *H. Pylori* (tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con CG

		N	%
Sexo	Masculino	78	(59,5)
	Femenino	53	(40,5)
Edad	Min - Max - Mediana	12 - 94 - 60 (56 - 76)	
	<40	8	(6,1)
	41-60	38	(29,0)
	61-80	69	(52,7)
	>80	16	(12,2)
IMC ¹	Peso normal	62	(56,9)
	Bajo peso	15	(13,8)
	Sobrepeso y obesidad	32	(29,4)
Estadio	I	7	(5,3)
	II	12	(9,2)
	III	52	(39,7)
	IV	60	(45,8)
Diagnóstico histológico	Bien diferenciado	19	(14,5)
	Moderadamente diferenciado	31	(23,7)
	Pobremente diferenciado	22	(16,8)
	Anaplásico / Anillo de sello	59	(45,0)
Infección por <i>H. Pilory</i>	Negativo	118	(90,1)
	Positivo	13	(9,9)
Gastrectomía	Gastrectomía total	19	(14,5)
	Sin Gastrectomía	78	(59,5)
	Gastrectomía subtotal	34	(26,0)

¹IMC: Índice de masa corporal

El análisis actuarial para la supervivencia por años demostró que, en el primer año, la supervivencia fue del 42% y en el cuarto año, alcanzó a ser del 15%. Según los resultados obtenidos en la población estudiada, la supervivencia fue superior en hombres, en aquellos entre 61 y 80 años, con sobrepeso u obesidad, estadio clínico I, pacientes con tumores bien diferenciados, con infección por *H. pilory* y con un abordaje quirúrgico de gastrectomía subtotal (tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje acumulado de supervivencia al final de cada año en pacientes con CG

Variables		Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
		Supervivencia% (SE)					
Población estudiada		42 (4)	29 (4)	22 (4)	21 (4)	19 (3)	15 (3)
Sexo	Femenino	40 (7)	23 (6)	9 (4)	9 (4)	9 (4)	6 (4)
	Masculino	44 (6)	33 (5)	31 (5)	29 (5)	26 (5)	21 (5)
Edad, años	Menor de 40	38 (17)	100 (17)	33 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Entre 41 y 60	32 (8)	18 (6)	16 (6)	16 (6)	16 (6)	8 (5)
	Entre 61 y 80	49 (6)	38 (6)	30 (6)	30 (6)	26 (5)	23 (5)
	Más de 80	38 (12)	13 (8)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)
IMC, kg/m ²	Peso normal	45 (6)	29 (6)	23 (5)	21 (5)	19 (5)	14 (5)
	Peso bajo	47 (13)	13 (9)	13 (9)	13 (9)	13 (9)	13 (9)
	Sobrepeso/obesidad	53 (9)	47 (9)	38 (9)	38 (9)	31 (8)	31 (8)
Estadio al momento del diagnóstico	Estadio I	100 (0)	100 (0)	86 (13)	86 (13)	86 (13)	61 (23)
	Estadio II	75 (13)	67 (14)	67 (14)	67 (14)	58 (14)	44 (17)
	Estadio III	50 (7)	35 (7)	29 (6)	27 (6)	23 (6)	20 (6)
	Estadio IV	22 (5)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grado histológico	Bien diferenciado	68 (11)	42 (11)	37 (11)	37 (11)	32 (11)	23 (11)
	Moderadamente diferenciado	32 (8)	26 (8)	23 (8)	23 (8)	23 (8)	23 (8)
	Pobremente diferenciado	32 (10)	18 (8)	14 (7)	14 (7)	9 (6)	9 (6)
	Anaplásico / Anillo de sello	42 (6)	31 (6)	20 (5)	19 (5)	17 (5)	11 (5)
Infección por <i>H. pylori</i>	Negativo	41 (5)	27 (4)	19 (4)	19 (4)	17 (3)	14 (3)
	Positivo	54 (14)	46 (14)	46 (14)	38 (13)	38 (13)	26 (14)
Tratamiento quirúrgico	Gastrectomía total	68 (11)	58 (11)	47 (11)	42 (11)	37 (11)	28 (12)
	Sin gastrectomía	18 (4)	5 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	Gastrectomía subtotal	82 (7)	68 (8)	56 (9)	56 (9)	50 (9)	39 (9)

SE: Error estándar

Según el análisis bivariado, se encontró una menor supervivencia en los pacientes con estadio IV (Me = 0,50 intervalo de confianza 95%: 0,36 - 0,63) y sin tratamiento quirúrgico (Me = 0,51 intervalo de confianza 95%: 0,39 - 0,63). El resto de las variables no mostraron resultados estadísticamente significativos en sus medianas de supervivencia (tabla 3).

Tabla 3. Medianas de supervivencia en años para la población de estudio

Variable	No. Fallecidos	Mediana de supervivencia	IC 95%	valor-p ⁽¹⁾	
Supervivencia general	106	0,85	(0,70 - 0,98)		
Sexo	Femenino	49	0,88	(0,76 - 0,96)	0,16
	Masculino	60	0,77	(0,49 - 1,06)	
Edad, años	Menor de 40	8	0,84	(0 - 1,86)	0,11
	Entre 41 y 60	34	0,73	(0,52 - 0,95)	
	Entre 61 y 80	52	0,95	(0,61 - 1,28)	
	Más de 80	15	0,66	(0,19 - 1,13)	
IMC	Peso normal	52	0,93	(0,76 - 1,10)	0,21
	Bajo peso	13	0,78	(0,14 - 1,42)	
	Sobrepeso/obesidad	22	1,08	(0,0 - 3,07)	
Estadio clínico	I	2			<0,001
	II	6	5		
	III	41	0,95	(0,69 - 1,20)	
	IV	60	0,50	(0,36 - 0,63)	

Histopatológico	Bien diferenciado	14	1,13	(0,38 - 1,87)	0,31
	Moderadamente diferenciado	24	0,59	(0,47 - 0,71)	
	Pobrementemente diferenciado	20	0,68	(0,21 - 1,16)	
	Anaplásico / Anillo de sello	51	0,91	(0,81 - 1,01)	
Presencia de <i>H. Pilory</i>	Negativo	100	0,83	(0,65 - 1,01)	0,17
	Positivo	9	1,24	(0 - 3,92)	
Tratamiento quirúrgico	Gastrectomía total	13	2,74	(0,38 - 5,09)	< 0,001
	Gastrectomía subtotal	19	4,06	(0,99 - 7,13)	
	Sin gastrectomía	77	0,51	(0,39 - 0,63)	

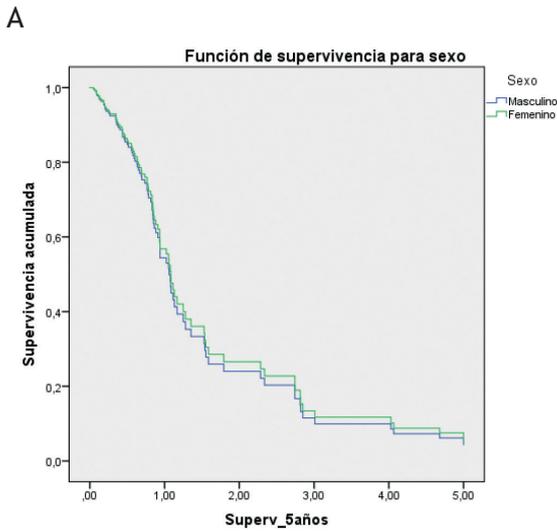
IC = Intervalo de confianza (1) Log rank test

En el modelo de regresión de Cox, los estadios III y IV tienen un HR significativamente mayor que los estadios I y II, este comportamiento es similar para los pacientes sin gastrectomía, un diagnóstico histológico moderada y pobrementemente diferenciados. La edad se comportó como un factor de protección (tabla 4), ya que, en los pacientes con menos de 40 años, el riesgo de morir fue mayor que en los otros grupos poblacionales.

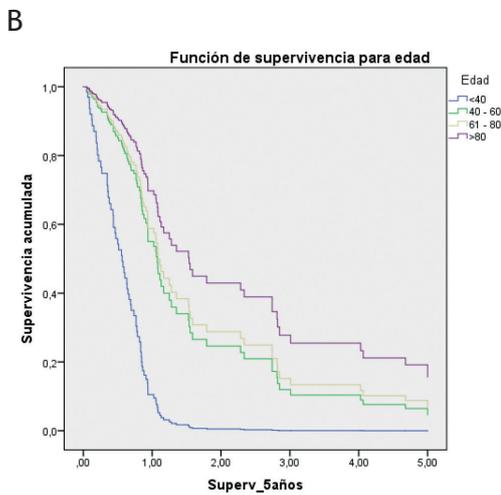
Tabla 4. Riesgos proporcionales asociados a la supervivencia de los pacientes con CG

Variable		HR crudo	intervalo de confianza 95%:	Valor-p	HR ajustado	intervalo de confianza 95%:	Valor-p
Sexo	Masculino	1			1		
	Femenino	1,31	(0,89 - 1,92)	0,17	0,92	(0,56 - 1,52)	0,77
Edad, años	Menor de 40	1			1		0,43
	Entre 41 y 60	0,89	(0,41 - 1,94)	0,78	0,27	(0,01 - 0,73)	0,01
	Entre 61 y 80	0,59	(0,28 - 1,26)	0,17	0,24	(0,08 - 0,67)	<0,005
	Más de 80	1,04	(0,44 - 2,46)	0,92	0,16	(0,04 - 0,64)	0,01
IMC	Peso normal	1			1		0,54
	Bajo peso	1,26	(0,68 - 2,32)	0,22	0,81	(0,42 - 1,57)	0,53
	Sobrepeso/obesidad	0,71	(0,43 - 1,72)	0,18	0,74	(0,43 - 1,29)	0,30
Estadio clínico	I / II	1			1		0,13
	III	3,16	(1,48 - 6,78)	0,003	4,69	(1,67 - 13,11)	<0,005
	IV	9,41	(4,34 - 20,41)	<0,001	4,57	(1,50 - 19,92)	<0,005
Histopatológico	Bien diferenciado	1			1		0,04
	Moderadamente diferenciado	1,57	(0,81 - 3,41)	0,18	2,85	(1,29 - 6,33)	0,01
	Pobrementemente diferenciado	1,90	(0,96 - 3,78)	0,07	3,12	(1,26 - 7,79)	0,01
	Anaplásico / Anillo de sello	1,49	(0,82 - 2,70)	0,18	1,77	(0,89 - 3,50)	0,09
Infección <i>H. pilory</i>	Negativo	1			1		
	Positivo	0,62	(0,31 - 1,23)	0,17	0,26	(0,11 - 0,61)	<0,005
Tratamiento quirúrgico	Gastrectomía Total	1			1		0,00
	Gastrectomía Subtotal	7,15	(4,11 - 12,41)	0,00	1,48	(0,60 - 3,68)	0,39
	Sin gastrectomía	1,35	(0,66 - 2,74)	0,40	11,20	(4,67 - 28,85)	<0,005

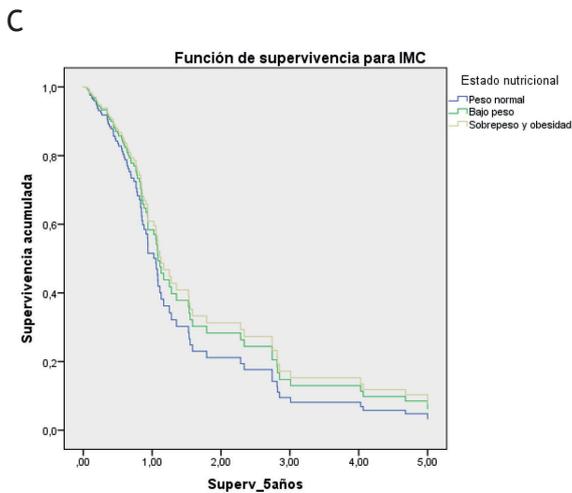
La supervivencia a los cinco años, ajustada por todos los factores evaluados, fue mayor en los pacientes en estadio I/II; además, aquellos con un diagnóstico histopatológico bien diferenciado y también quienes fueron tratados quirúrgicamente (figura 2 A-G).



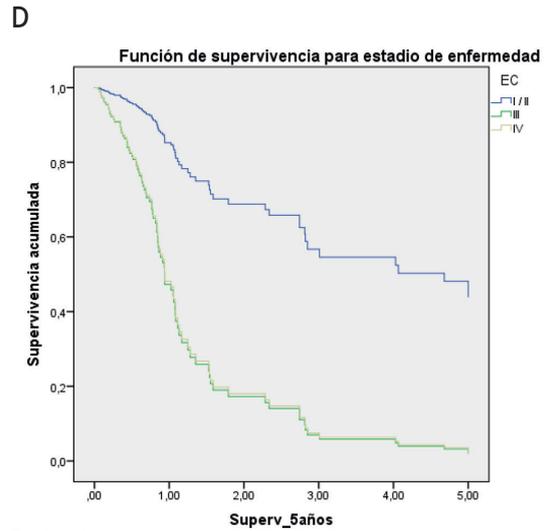
Femenino HR: 1
 Masculino (hazard ratio: 0,92; 95% intervalo de confianza = 0,56 - 1,52) P = 0,77
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados.



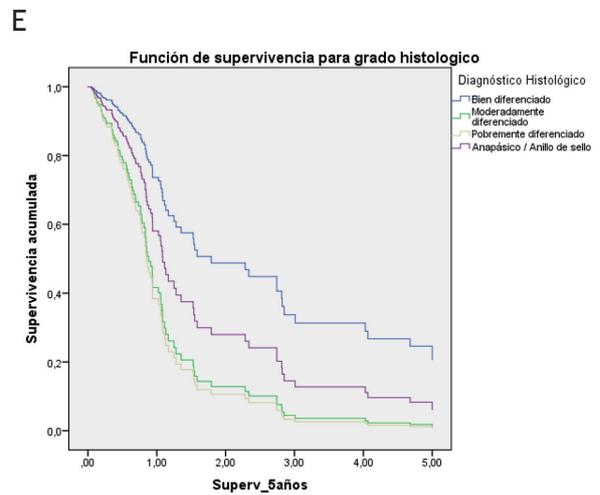
<40: HR: 1
 40 -60 (hazard ratio: 0,27; 95% intervalo de confianza = 0,01 - 1,73) p = 0,01
 61 -80 (hazard ratio: 0,24; 95% intervalo de confianza = 0,08 - 0,67) p = 0,00
 >80 (hazard ratio: 0,16 ; 95% intervalo de confianza = 0,04 - 0,64) p = 0,01
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados.



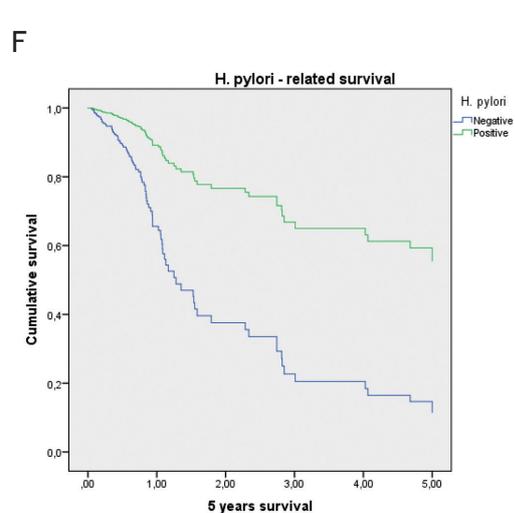
Peso normal: HR 1
 Peso bajo (hazard ratio: 0,81; 95% intervalo de confianza = 0,42 - 1,57) p = 0,53
 Sobre peso y obesidad (hazard ratio: 0,74; 95% intervalo de confianza = 0,43 - 1,29) p = 0,30
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados.



Estadio I-II: HR 1
 Estadio III (hazard ratio: 4,69; 95% intervalo de confianza = 1,67 - 13,11) p = 0,00
 Estadio IV (hazard ratio: 4,57; 95% intervalo de confianza = 1,50 - 19,92) p = 0,00
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados.

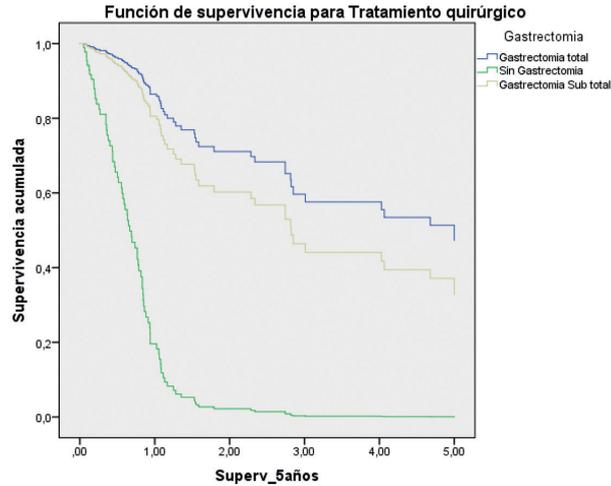


Bien diferenciado: HR 1
 Mod. diferenciado (hazard ratio: 2,85; 95% intervalo de confianza = 1,29 - 6,33) p = 0,01
 pobremente diferenciado (hazard ratio: 3,12; 95% intervalo de confianza = 1,26 - 7,79) p = 0,01
 Anap/Anillo de sello (hazard ratio: 1,77; 95% intervalo de confianza = 0,89 - 3,50) p = 0,09
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados.



Negativo: HR 1
 Positivo (hazard ratio: 0,26; 95% intervalo de confianza = 0,11 - 0,61) p = 0,00
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados.

G



Gastrectomía Total: HR 1
 Gastrectomía subtotal (hazard ratio: 1,48; 95% intervalo de confianza = 0,60 - 3,68) $p = 0,39$
 Sin Gastrectomía (hazard ratio: 11,20; 95% intervalo de confianza = 4,67 - 28,85) $p = 0,00$
 Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Figura 2. Supervivencia ajustada a los 5 años de los pacientes con CG. A. Curvas de supervivencia a 5 años en función del sexo; B. En función de la edad; C. En función del estado nutricional; D. En función del estadio; E. En función del diagnóstico histopatológico; F. En función de la presencia de *H. pilory*; G. En función del tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en Ecuador que utiliza la base de datos del Registro de Tumores de SOLCA Núcleo de Loja para el análisis de la cohorte de los pacientes con CG. Se concluyó que las variables que influyen negativamente en la supervivencia global son la edad inferior a 40 años, enfermedad avanzada, tumores moderadamente o poco diferenciados y sin abordaje quirúrgico.

Los pacientes menores de 40 años presentaron un riesgo de muerte mayor a los otros rangos de edad estudiados, ya que ninguno de los pacientes sobrevivió hasta los tres años de su diagnóstico. Estos resultados son contrarios a los publicados en varios estudios ^(12,24,25), pese a la similitud de las tasas de incidencia de CG de otros países: Chile: 13,1; Estambul: 12,6; Alemania: 7,0; Estados Unidos: 4,2, frente a Ecuador, que tiene el 12,55 ⁽²³⁾. Sin embargo, en la provincia de Loja, la incidencia en hombres (25,7) y en mujeres (20,0) ⁽²⁶⁾ son equiparables a la del este de Asia 22,4 ⁽²⁷⁾ y han aumentado hasta el 2015 ⁽⁵⁾.

En un estudio retrospectivo en Estambul, de 866 casos de CA gástrico, se encontró un HR de 1,2 (intervalo de confianza 95%: 1,17 - 1,48, $p = 0,03$) en los pacientes mayores a 70 años, frente a los menores de 70 años ⁽¹²⁾. En Chile, otro estudio retrospectivo de 529 pacientes encontró una supervivencia a 5 años de 17,3% en menores de 55 años; 9,9% en el grupo de 55-79 años y 4,2% en los mayores de 80 años ($p = 0,006$) ⁽²⁴⁾. Finalmente, Hiripi et al., en su estudio de comparación de la supervivencia a 5 años de Alemania y Estados Unidos, encontró una peor supervivencia relacionada con la edad, determinándose en mayores de 85 años supervivencia de 23,5% y 16,2% ($p = 0,05$), y en pacientes entre 15 a 44 años, de 35,3% y 30,6% ($p = 0,002$) para Alemania y Estados Unidos, respectivamente ⁽²⁵⁾.

Una posible explicación de nuestros resultados se debe a que los pacientes menores de 40 años acudieron en fases avanzadas de la enfermedad y, además, el tamaño de muestra en este grupo fue considerablemente menor ($n = 8$) a los otros. Adicionalmente, algunos de los pacientes fueron diagnosticados antes del 2014, periodo durante el cual existía una cancerofobia en la población ecuatoriana, porque los pacientes no acudían a realizar estudios de detección oportuna del cáncer, los tratamientos eran costosos y no eran cubiertos por el Estado ecuatoriano.

A partir del año 2014, el Código Orgánico Monetario y Financiero estableció que las personas que reciban operaciones de crédito (incluidos diferimientos con tarjetas de crédito y otras transacciones crediticias) deberán pagar una contribución del 0,5% del monto total de la operación, quedando exentas de este pago las instituciones del Estado. La misma disposición determinó que los diferentes agentes de retención deben derivar los montos recaudados hacia la Cuenta Única del Tesoro Nacional, y es el Ministerio de Finanzas el que lo reasigna al Ministerio de Salud Pública para que los transfiera de forma trimestral a los diferentes núcleos de SOLCA para la atención gratuita del cáncer. Por esta razón, muchos pacientes, antes del 2014, fallecían en sus domicilios y evitaban acudir a los centros de tratamiento oncológico (SOLCA). Esto derivó en un impacto en la mortalidad de los pacientes con estatus socioeconómico bajo, como se ha demostrado en algunos estudios, los cuales hacen referencia a la influencia de un bajo factor socioeconómico en una mayor mortalidad por cáncer ^(28,29).

En relación con la influencia del IMC en la supervivencia, el analizar las medianas de supervivencia, el estudio determinó que los pacientes con bajo peso tuvieron una menor probabilidad de

supervivencia y los pacientes con sobrepeso/obesidad presentaron una probabilidad de supervivencia a los cinco años mejor que los de peso normal, aunque sin significación estadística.

Resultados similares se publicaron en una investigación que involucró a 18 441 pacientes con CG del *China National Cancer Center Gastric Cancer Database*, entre 1998-2018, en el que los autores concluyeron que, después de ajustar por factores de confusión, el IMC no influía en el pronóstico⁽³⁰⁾. Así mismo, en un estudio que comparó la supervivencia en pacientes obesos (n = 205), con peso normal (n = 171) y sobrepeso (n = 125), los autores determinaron que, aunque la recuperación postoperatoria era más difícil en los pacientes obesos, la supervivencia global a largo plazo era similar en los tres grupos⁽³¹⁾. Estos datos son contrarios a los reportados en un estudio con 305 pacientes con CG, que determinó que aquellos con bajo peso y obesidad tienen peor supervivencia global⁽³²⁾, y otro estudio retrospectivo en 1868 pacientes que encontró que el IMC y el índice pronóstico nutricional preoperatorios y sus cambios postoperatorios estaban relacionados con el pronóstico, pero únicamente en pacientes con CG en estadios II / III⁽³³⁾.

Finalmente, los resultados de un metaanálisis con 30 642 pacientes indicaron que aquellos con un IMC alto tenían mayor número de complicaciones perioperatorias, independientemente de que sea gastrectomía abierta o laparoscópica, y mayor riesgo de complicaciones postoperatorias en comparación con los pacientes con índice de masa corporal normal o bajo. Sin embargo, un IMC alto no tuvo efecto en la mortalidad postoperatoria y la supervivencia a largo plazo de los pacientes con CG⁽³⁴⁾.

Por otra parte, encontramos que la supervivencia en los pacientes con CG en estadio I y II fue mejor que en los pacientes en estadio III, y que ninguno de los que tenían estadio IV sobrevivió a cinco años. Otros estudios han mostrado resultados similares en cuanto a que a mayor estadio clínico, menor probabilidad de supervivencia^(24,35). Algunos análisis establecen que el diagnóstico temprano del CG constituye un determinante para el tratamiento y que los carcinomas localizados en la mucosa o la submucosa (estadio temprano) tienen un pronóstico mucho más favorable a los cinco años después del diagnóstico. Así, aunque solo el 28% de este tipo de tumor es diagnosticado en la etapa local (temprana), la supervivencia alcanza a ser del 69,9% y disminuye al 31% cuando la enfermedad alcanza una extensión regional, y cae hasta el 4,0% en fase metastásica^(4,36,37).

Un estudio previo en Ecuador encontró resultados similares a los nuestros en relación con menor supervivencia en los pacientes en estadio IV en comparación con estadio 0 ($p < 0,001$)⁽³⁵⁾, pero la supervivencia en sus pacientes al año (72%), tres años (64%) y cinco años (52%) estuvieron muy por encima de las encontrados en nuestro estudio: 29%, 21% y 19%, respectivamente. Una posible explicación es que, en el estudio de Yajamin y colegas, se involucraron pacientes con histologías adicionales, como linfomas, sarcomas y tumores neuroendocrinos, y que el 31% de los pacientes se encontraron en estadios 0 a II, e incluso sin estadificación, lo que podría haber sobrestimado los resultados.

De igual forma, se encontró que los pacientes con histología difusa y pobremente diferenciados presentaron peor pronóstico. Algunos estudios reportaron resultados similares, donde la supervivencia a cinco años fue del 100% para los tumores bien diferenciados, 30% moderadamente diferenciados y 18,2% en los pobremente diferenciados ($p = 0,002$)^(38,39).

Aunque se ha demostrado en múltiples estudios la relación del *H. pylori* en la génesis del CG⁽²¹⁾, el presente estudio determinó que la presencia del patógeno en las muestras de histopatología, al momento del diagnóstico, se relacionó con una mayor supervivencia. Este resultado refuerza la evidencia de que, si bien la infección está relacionada con la patogénesis de la enfermedad, el *H. pylori* no tiene un papel trascendental en la supervivencia global una vez que se ha establecido el diagnóstico. Kim Y Il y cols, en un ensayo clínico, evaluaron la supervivencia de pacientes sometidos o no a tratamiento para *H. pylori*, posterior a gastrectomía distal por CG, y encontraron que las tasas de supervivencia global (SG) a 5 años fueron del 98,9% en el grupo de tratamiento y del 91,5% en el grupo de placebo, sin diferencias significativas según análisis de Kaplan-Meier ($p = 0,957$)⁽⁴⁰⁾.

Nuestros resultados son contrarios a los reportados por varias publicaciones. Por ejemplo, Liu y cols. analizaron la presencia de infección en 99 pacientes y determinaron que la infección por *H. pylori* presente en 70 pacientes no solo es el factor principal involucrado en CG, sino que también está involucrada en la invasión y metástasis de CG regulado por la expresión de HPA (heparanase), una enzima que es capaz de degradar el heparán sulfato (HS) en la matriz extracelular (MEC) y la membrana basal, que probablemente esté mediada por la activación de la señalización de MAPK (mitógeno activado por proteína cinasa), que es un factor predictor de peor supervivencia global ($p < 0,001$) y supervivencia sin recaída ($p = 0,006$), en comparación con los pacientes que no expresan el HPA⁽⁴¹⁾.

Una posible explicación de nuestros hallazgos se debería a la diferencia en el número de pacientes con infección (n = 118) en comparación con aquellos sin infección (n = 13), por lo que sería importante realizar estudios prospectivos con un número equiparable entre los dos grupos de estudio.

El papel de la resección tumoral con enfoque curativo es un factor que influye positivamente en la supervivencia de los pacientes con CG; en nuestro estudio, los pacientes que no fueron manejados con gastrectomía tuvieron un riesgo de muerte 10 veces mayor en comparación con los pacientes sometidos a gastrectomía subtotal (hazard ratio: 11.20 intervalo de confianza 95%: 4,67 - 28.85). Estos resultados son similares a los demostrados en un estudio con 290 pacientes con CG avanzado en donde se evidenció que la supervivencia global de los pacientes sin manejo quirúrgico (6 meses) fue inferior a la de aquellos con manejo quirúrgico gástrico no curativo (15 meses) ($p < 0,001$)⁽⁴²⁾.

Por otro lado, en nuestro estudio no encontramos que la supervivencia de los pacientes sometidos a gastrectomía total variara en comparación con los sometidos a gastrectomía subtotal, similar a lo descrito en un metaanálisis que incluyó 1463 pa-

cientes (805 sometidos a gastrectomía subtotal versus 658 con gastrectomía total), en el que los autores determinaron que la supervivencia global a 5 años fue similar entre los grupos 51.6% versus 60.8% con un HR 0,76 (intervalo de confianza 95%: 0,45-1,22) ⁽⁴³⁾. Estos hallazgos son contrarios a los reportados en otro metaanálisis de 5447 pacientes en los que la supervivencia global a 5 años en los pacientes con gastrectomía subtotal versus gastrectomía total fueron 55.9% y 49.6% (riesgo relativo = 0,91 intervalo de confianza 95%: = 0,85-0,97; p = 0,006), respectivamente ⁽⁴⁴⁾. Los autores concluyeron que, a pesar de encontrar resultados similares en la mortalidad, la gastrectomía total en cánceres gástricos distales mejora la supervivencia global; sin embargo, al ser este un estudio retrospectivo multicéntrico, es necesario realizar análisis prospectivos más extensos.

De igual manera, es necesario mencionar que la investigación actual tiene algunas limitaciones. En primer lugar, al ser de carácter retrospectivo y con base en fuentes secundarias, se tuvieron que excluir a los pacientes sin estudios de imagen para calcular el estadio de la enfermedad. Esta situación se presentó al inicio del periodo evaluado debido a la falta de subsidio por parte del Estado, y los gastos de los análisis y tratamiento corrían por cuenta de los pacientes. No obstante, con su inclusión se podría haber incurrido en sesgo de información en la evaluación de la supervivencia y por eso nuestros resultados son tan robustos como los reportados en estudios previos. Adicionalmente, factores que se han reportado estar asociados con la supervivencia a los 5 años, como la sobreexpresión de HER2 y el esquema de tratamiento de quimioterapia, no se estudiaron puesto que no se miden rutinariamente en el Registro de Tumores SOLCA Núcleo de Loja.

Otra limitación tiene que ver con el tipo de información fuente, porque no fue posible calcular la supervivencia libre de la enfermedad y libre de progresión. No obstante, la información analizada bajo el enfoque de una investigación retrospectiva incluyó los principales factores pronósticos que se ha analizado para estudiar la supervivencia de CG. Por último, en nuestro estudio encontramos que la presencia de *H. pylori* se relacionó con mejor supervivencia y creemos que, con los pacientes excluidos, pudo haberse eliminado un alto porcentaje de pacientes positivos por *H. pylori* debido a trabajos realizados en nuestras universidades que sugieren que dicha prevalencia podría variar entre 40.2 y 50%.

Dentro de los aspectos positivos del presente estudio, está el hecho de ser uno de los primeros en la región que analiza la influencia que un amplio espectro de variables tiene en la supervivencia a 5 años en CG; las investigaciones anteriores se han limitado a análisis bivariados. El más reciente es el que se efectuó en la ciudad de Loja respecto a la prevalencia entre el 2018 al 2022, que concluyó que la mayoría de los pacientes eran diagnosticados en estadios III (10.8%) y IV (26.9%), lo que determina un grupo de pacientes con serias limitaciones terapéuticas ⁽⁴⁵⁾.

Una de las mayores fortalezas es que se utilizaron métodos adecuados para analizarla supervivencia. Además de eso, consideramos que, al ser una investigación inicial en Ecuador, y de esta

naturaleza operativa en la región, puede representar una base para futuros estudios multicéntricos en los que quiera evaluarse supervivencia en este tipo de cáncer. Por último, seguimos las guías de STROBE para el reporte adecuado de un estudio de cohorte.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio demuestran una mayor mortalidad asociada con la ausencia de tratamiento quirúrgico, mayor estadio clínico y grados histológicos más agresivos. He aquí la importancia de insistir en la instauración de programas de tamizaje a nivel gubernamental, para detección oportuna de CG, ya que esto mejora las tasas de supervivencia global en poblaciones jóvenes, que, como se demostró, son las más afectadas.

Autoría

Pablo Aldaz-Roldán: Idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación final de la versión a publicar.

Xavier Astudillo-Romero: Diseño, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación final de la versión a publicar.

Alexis Manrique G: Diseño, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación final de la versión a publicar.

Grace Cambizaca: Diseño, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación final de la versión a publicar.

Diana Marín: Análisis estadístico, interpretación de datos, revisión crítica del artículo, aprobación final de la versión a publicar.

Daniel Aldaz Correa: Idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos.

María Chiriboga Calva: Idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos.

Miriam Encalada Tama: Idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos.

Agradecimientos

Nuestra gratitud a los doctores Nelson Samaniego y Leonardo Castillo por permitir este tipo de investigación en el Hospital SOLCA Núcleo de Loja. De igual forma, nuestro reconocimiento a la Dra. Johanna Castillo Calvas, coordinadora del Registro de Tumores de SOLCA Núcleo de Loja, por facilitar la información, y a la Dra. Patricia Bonilla, decana de la Facultad de Ciencias de la Salud-UTPL, por brindar los recursos logísticos para completar el presente estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses en la presentación y publicación del presente artículo.

Financiamiento

Estudio financiado por los autores

Aspectos éticos

Esta es una investigación retrospectiva que se basó en datos de historias clínicas del Registro de Tumores SOLCA Núcleo de Loja. No fue necesaria la aprobación por parte de un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, ya que se trata de un estudio sin riesgos; sin embargo, los autores mantienen los datos asegurados con codificación de pacientes para asegurar su

confidencialidad. Los datos recogidos en este trabajo son para uso exclusivo con fines de investigación.

Consentimiento informado

No fue necesario debido a la naturaleza de una investigación operativa.

Disponibilidad de datos

Los datos brutos utilizados para sustentar los hallazgos de este estudio podrán ser divulgados previa solicitud al Registro de Tumores SOLCA-Loja, al que se puede contactar a través del autor de correspondencia o al siguiente correo electrónico: rtumores@solcaloja.med.ec

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Stomach. (2019). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
2. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. (2009) Epidemiology of stomach cancer. Vol. 472, *Methods in Molecular Biology*. Methods Mol Biol; p. 467-77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19107449/>
3. Moore MA, Manan AA, Chow KY, Cornain SF, Devi CRB, Triningsih FXE, et al. (2010) Cancer epidemiology and control in peninsular and island South-East Asia - Past, present and future. Vol. 11, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; p. 81-98.
4. American Cancer Society. (2018) Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos-2018-2020-spanish.pdf>
5. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores. REGISTRO NACIONAL DE TUMORES / NATIONAL CANCER REGISTRY (2010). 15 ed. Cueva, P.; Yépez J, editor. https://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_20
6. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. (2010) Prognostic indicators in node-negative advanced gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 1;101(7):622-5. <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.21562>
7. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, et al. (1999) Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. *Int Surg*. 84(4):331-6.
8. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M, Murata K YH. (2022) Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12552975/>
9. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. (2007) Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol*. 96(1):14-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582596/>
10. Tomoda M, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K. (1996) Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age. *Ann Surg*. 224(1):859-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8678615/>
11. Zeraati H, Amiri Z. (2016) Estimating postoperative survival of gastric cancer patients and factors affecting it in Iran: Based on a TNM-7 Staging System. *Acta Med Iran*;54(2):114-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997598/>
12. Tural D, Selçukbiricik F, Serdengeçti S, Büyükkınal E. (2012) A comparison of patient characteristics, prognosis, treatment modalities, and survival according to age group in gastric cancer patients. Vol. 10, *World Journal of Surgical Oncology*. <http://www.wjso.com/content/10/1/234>
13. Wang W, Sun Z, Deng J, Wang Z, Zhou Z, Liang H, Xu H. (2016) Integration and analysis of associated data in surgical treatment of gastric cancer based on multicenter, high volume databases) - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831882/>
14. Leung WK, Wu M shiang, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh K guan, Goh KL, et al. (2008) Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*.;9(3):279-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308253/>

15. Alici S, Kaya S, Izmirli M, Tuncer I, Doğan E, Ozbek H, et al. (2006) Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. *Med Sci Monit* [Internet]. 2006 May 1 (cited 2021 Nov 28);12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641880/>
16. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, et al. (2019) Clinical impact of sarcopenia on gastric cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(5):2241-9.
17. Laurén PA, Nevalainen TJ. (1993) Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma a time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer*;71(10):2926-33. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19930515\)71:10%3C2926::AID-CNCR2820711007%3E3.0.CO;2-X](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19930515)71:10%3C2926::AID-CNCR2820711007%3E3.0.CO;2-X)
18. Mohar A, Suchil-Bernal L, Hernández-Guerrero A, Podolsky-Rapoport I, Herrera-Goepfert R, Mora-Tiscareño A, et al. (1997) Intestinal type: Diffuse type ratio of gastric carcinoma in a Mexican population. *J Exp Clin Cancer Res.*;16(2):189-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9261746/>
19. Moore JL, Davies AR, Santaolalla A, Van Hemelrijck M, Maisey N, Lagergren J, et al. (2022) Clinical Relevance of the Tumor Location-Modified Laurén Classification System for Gastric Cancer in a Western Population. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(6):3911-20.
20. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, Wang ZQ, Wang DS, Li YH, et al. (2013) Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med.*;11(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497313/>
21. Sugimoto M, Murata M, Yamaoka Y. (2020) Chemoprevention of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication therapy in an East Asian population: Meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 26(15):1820-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183870/>
22. Lee J, Chung SJ, Choi JM, Han YM, Kim JS. (2020) Clinicopathologic characteristics and long-term outcome of gastric cancer patients with family history: Seven-year followup study for Korean health check-up subjects. *Gastroenterol Res Pract.* 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599414/>
23. OMS - IARC. Cancer Today. (2020) Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&gr
24. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. (2009) Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol.* 15(15):1854-62. [/pmc/articles/PMC2670413/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670413/)
25. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleccek B, Katalinic A, et al. (2012) Acta Oncologica Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ionc20>
26. Aldaz P, Astudillo D, Castillo J, Padilla F, Pineda R, Alvear R, et al. *Patologías Oncológicas de Loja.* 1st ed. Vol. 53. EDILOJA; 2019. 1-525 p.
27. International Agency for Research on Cancer. Stomach Globocan 2020 (2020) <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
28. Singh GK, Jemal A. (2017) Socioeconomic and Racial/Ethnic Disparities in Cancer Mortality, Incidence, and Survival in the United States, 1950-2014: Over Six Decades of Changing Patterns and Widening Inequalities. <https://doi.org/10.1155/2017/2819372>
29. Exarchakou A, Rached B, Belot A, Maringe C, Coleman MP. (2018) Impact of national cancer policies on cancer survival trends and socioeconomic inequalities in England, 1996-2013: population based study. *BMJ*;360:764. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k764>
30. Zhao LL, Huang H, Wang Y, Wang TB, Zhou H, Ma FH, et al. (2020) Lifestyle factors and long-term survival of gastric cancer patients: A large bidirectional cohort study from China. *World J Gastroenterol*;26(14):1613-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327910/>
31. Sahakyan MA, Shahbazyan SS, Martirosyan A, Gabrielyan A, Petrosyan H, Sahakyan AM. (2020) Gastrectomy BMI \leq 30 kg/m for gastric cancer in patients with. *Am Surg*; 86(2):158-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106910/>
32. Kim EY, Jun KH, Kim SY, Chin HM. (2020) Body mass index and skeletal muscle index are useful prognostic factors for overall survival after gastrectomy for gastric cancer: Retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*;99(47):e23363. Available from: [/pmc/articles/PMC7676598/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7676598/)

33. Park SH, Lee S, Song JH, Choi S, Cho M, Kwon IG, et al. (2020) Prognostic significance of body mass index and prognostic nutritional index in stage II/III gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*;46(4):620-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668977/>
34. Zhao B, Zhang J, Mei D, Luo R, Lu H, Xu H, et al. (2018) Does high body mass index negatively affect the surgical outcome and long-term survival of gastric cancer patients who underwent gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*;44(12):1971-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348605/>
35. Yajamin Villamarín RA. (2018) Estudio de supervivencia de cáncer de estómago en pacientes atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital SOLCA en el periodo 2010 a 2016. <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/15405>
36. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de estómago—Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cáncer. 2020. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/pro/prevencion-estomago-pdq#_15
37. SEOM. Cáncer gástrico - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 18]. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1>
38. Calik M, Calik I, Demirci E, Altun E, Gundogdu B, Sipal S, et al. Goseki grade and tumour location influence survival of patients with gastric cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(3):1429-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606478/>
39. De Manzoni, G. Pedrazzani, C. Di Leo, A. Bonfiglio, M. Zerman, G. Tasselli, S. Borzellino G. (2002)[Goseki classification in adenocarcinoma of the cardia] - *Minerva Chir*; 57(4):449-55. Italian. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145574/>
40. Kim Y Il, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Kook MC, Ryu KW, et al. (2016) Effect of Helicobacter pylori eradication on long-term survival after distal gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res Treat* ;48(3):1020-9. </pmc/articles/PMC4946357/>
41. Liu LP, Sheng XP, Shuai TK, Zhao YX, Li B, Li YM. (2018) Helicobacter pylori promotes invasion and metastasis of gastric cancer by enhancing heparanase expression. *World J Gastroenterol*;24(40):4565-77. </pmc/articles/PMC6209574/>
42. Dittmar Y, Rauchfuss F, Goetz M, Jandt K, Scheuerlein H, Heise M, et al. (2012) Non-curative gastric resection for patients with stage 4 gastric cancer - A single center experience and current review of literature. Vol. 397, *Langenbeck's Archives of Surgery*. Langenbecks Arch Surg. p. 745-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22307547/>
43. Panin SI, Postolov MP, Kovalenko N V., Beburishvili AG, Fedorov A V., Bykov A V. (2020) Sravnitel'naya otsenka subtotal'noi distal'noi rezektsii i gastrektomii v khirurgicheskome lechenie bol'nykh rakom zheludka. *Khirurgiia (Sofia)* 18];(11):93-100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33210514/>
44. Qi J, Zhang P, Wang Y, Chen H, Li Y. (2016) Does total gastrectomy provide better outcomes than distal subtotal gastrectomy for distal gastric cancer? A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2016 </pmc/articles/PMC5082689/>
45. Castro E, Castro N, Albán L, Castro P, Abarca C, Aguirre L, Sócola Z, Ortega R, Aguirre-Reyes D. Cáncer gástrico, una revisión epidemiológica en tres centros médicos de Loja, Ecuador. *Investigación original. Indexia*. Abril 2024.

Como citar el presente artículo:

Aldaz-Roldán P, Astudillo-Romero X, Manrique A, Cambizaca G, Marín D, Aldaz-Correa D, Chiriboga M, Encalada M. Análisis de supervivencia global a cinco años en pacientes con cáncer gástrico atendidos en la provincia de Loja-Ecuador. *Investigación original. Indexia*. Agosto 2024.



Inicios de la cirugía mayor en Loja

Beginnings of major surgery in Loja

Patricio Aguirre Aguirre ¹

¹ Archivo Histórico de Loja, Ecuador.

Fecha recepción: 12-07-2024

Fecha aceptación: 26-07-2024

Fecha publicación: 15-08-2024

En este artículo se dan a conocer datos sobre las primeras cirugías en la ciudad y provincia de Loja, obtenidos de relatos de médicos y datos periodísticos existentes en el Archivo Histórico Municipal de Loja.

Lo sustancial de la información sobre los primeros pasos de la cirugía en el Ecuador es fruto de las investigaciones realizadas por el Dr. José Antonio Montero Carrión, ilustre lojano que, finalmente, se radicó en Quito, y que en 1962 publicara *Maestros de ayer y de Hoy*. Según él, en Loja, a principios del siglo veinte, se conoce algunos médicos que practican cirugía menor, entre ellos se encuentran Leopoldo Benjamín Jaramillo Valdivieso, Víctor Antonio Castillo, Tomás Aguirre A. y Juan Rafael Ojeda, quienes llegaron a realizar cirugías, en general, bajo anestesia local, siendo la más compleja la herniorrafía inguinal, y en traumatología, se realizaron reducciones y hasta amputaciones.

La cirugía mayor solo aparece luego de la venida al país de los franceses Gayraud y Domec a partir de 1907, quienes instauran la escuela francesa, que influye con gran intensidad en las ciudades universitarias, esto es, en Quito, Guayaquil y Cuenca. Particularmente, en Quito, surgieron como discípulos de los franceses los cirujanos Luis Mario de la Torre e Isidro Ayora y, en Guayaquil, Miguel H. Alcívar y Teodoro Maldonado Carbo.

La promoción de estudiantes de Quito de 1912 a 1918 es muy fructífera para el desarrollo de la medicina y la cirugía; dentro de ellas se encuentran distinguidos lojanos, como el propio Dr. José Antonio Montero y sus compañeros Luis Clemente Cueva, Constante Amador Espinosa y Ramón Burneo Samaniego, que luego ofrecerán sus servicios en Loja ⁽¹⁾.

La primera información sobre la realización de cirugía mayor en Loja, es decir, abdominal por laparatomía, la escuché del Dr. Luis Guillermo Reyes —padre de mi esposa, María Augusta—, quien afirmaba que, entre los años veinte y treinta del siglo pasado, su hermano Alberto Reyes Andrade y el doctor Ramón Burneo Samaniego, practicaban cirugías armando quirófanos en los domicilios del paciente, para lo cual contaban con un estuche que el doctor Burneo había adquirido en Europa, posiblemente Francia. Asimismo, existe una entrevista del periodista Ecuador Espinosa S., efectuada en los años sesenta, al indicado Dr. Reyes, donde se trata sobre este tema ⁽²⁾.

1. E-mail: fpaguirrea@hotmail.es

 ORCID iD: 0009-0007-4351-262X

La instalación de los quirófanos domiciliarios está descrita en la *Técnica quirúrgica* de los ex jefes de trabajos prácticos de medicina operatoria, doctores Federico E. Chiistmann, Carlos Ottolenghi, Juan Manuel Raffo y Gunther Von Grolman, de la Facultad de Medicina de La Plata, publicada por la Librería y Editorial El Ateneo, en Buenos Aires. Su carta edición de 1939 es parte de la biblioteca médica del Dr. Reyes Andrade. En este tratado, en el libro primero, se describe la sala de operaciones pública y privada, en la que cuida aspectos de asepsia, ventilación e iluminación; esta información debe haber guiado a los galenos, aparte, por supuesto, de sus aprendizajes junto al Dr. Mario de la Torre, destacado cirujano de Quito y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, donde se graduaron ambos: el Dr. Burneo en 1917 y el Dr. Reyes en 1922.

De mis investigaciones en el Archivo Histórico Municipal, he podido rescatar algunos datos que hoy los ofrezco como forma de ir construyendo esta historia.

El retorno del doctor Burneo Samaniego a Loja ocurre en noviembre de 1917, luego de nueve años de permanencia en Quito⁽³⁾. Durante un largo período, se dedica al servicio público en el cual ejerce varios cargos políticos, en especial como concejero, vicepresidente y presidente del Municipio, gobernador y alcalde de Loja⁽⁴⁾. Es por este desempeño público-político que más se lo conoce al Dr. Burneo, sin embargo, es digno de destacar su trabajo como médico y cirujano.

La presencia del doctor Reyes Andrade puede constatarse desde 1923⁽⁴⁾, pues se conoce que ocupó un cargo como concejero municipal, y es evidente en 1925⁽⁵⁾ tanto por su trabajo como médico militar, así como por su quehacer como cirujano⁽⁶⁾ en Alamor. Su labor como médico y cirujano continuó hasta septiembre de 1928, que es cuando fallece trágicamente.

Estas cirugías en quirófanos privados o domiciliarios debieron haberse realizado hasta finales de 1928, pues, para esta época, el hospital adquiere instrumental suficiente para garantizar su realización⁽⁷⁾ y es de suponer que los médicos se someten a tal realidad.

Alrededor de 1930, se encuentra en Loja el médico militar Dr. Cesar A. Domínguez, de origen riobambeño y graduado en Quito⁽⁸⁾, quien hace cirugía mayor, como puede evidenciarse en noticias sobre el particular⁽⁹⁾, y en las que se puede notar el apoyo de otros médicos, como el propio doctor Burneo Samaniego y otros, como los doctores Luis Cueva Ontaneda, graduado en Quito en 1923; Francisco Toledo, graduado en Quito en 1907, y Z. Alfredo Rodríguez, graduado en Cuenca en 1913. Los dos últimos, de reconocida solvencia clínica, pero que no se conoce que realizaran cirugías y, por ello, seguramente apoyaban hacia el cuidado del paciente desde la anestesia.

En 1931, retorna a Loja el doctor Luis F. Apolo, graduado en 1930⁽¹⁰⁾, quien es designado médico escolar de la provincia y, como tal, visita Gonzanamá y Catacocha, entre otras ciudades, y allí hace cirugías, que deben ser domiciliarias, pues, a la época, no se cuenta con hospitales en tales localidades⁽¹¹⁾. De lo reportado, se trata de cirugías obstétricas y de laringología, que bien pueden considerarse como iniciales de estas especialidades⁽¹²⁾.

En 1932, hay evidencia de cirugías realizadas por los doctores Ramón Burneo⁽¹³⁾, Luis Apolo y Alfonso Punin Ríos, graduado en Cuenca en 1927, aunque podrían tratarse de procedimientos menores⁽¹⁴⁾.

Más tarde, en 1933, retorna a Loja el Dr. Cornelio Reyes Andrade, graduado en Quito en 1932 y discípulo del Dr. Isidro Ayora Cueva, quien dará gran impulso a la cirugía, cuyos procedimientos, por entonces, eran poco frecuentes y no contaban con la aprobación de la ciudadanía, dados los resultados, algunas veces lamentables⁽¹⁵⁾. Vale la pena anotar que los conocimientos impartidos por Ayora no se limitaron a la obstetricia, ginecología y cirugía, sino también a la salubridad y desarrollo de la medicina en general, aspectos en los cuales también se destaca el Dr. Cornelio Reyes en esta ciudad y provincia.

Al decir de su hermano, Luis Guillermo, así como del médico historiador Dr. José Antonio Montero Carrión, el doctor Cornelio fue quien realizó la primera cesárea en Loja, evento en el que afirma participaron el propio doctor Montero y el doctor Federico Tapia. Este hecho debe haber ocurrido entre julio y agosto de 1934, que es cuando Montero Carrión se encuentra en Loja, y por supuesto, realiza algunas cirugías⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

El doctor José Antonio Montero Carrión, en el tercer tomo de *Maestros de ayer y de hoy*, publicado en 1968 en Quito⁽¹⁸⁾, afirma que, en 1922, él visitó Loja, y en el viejo hospital, realizó la primera operación de alta cirugía... Años más tarde, aproximadamente en 1935, acompañó al Dr. Cornelio Reyes en un caso de eclampsia y, previa una junta médica, se resolvió intervenir quirúrgicamente a la paciente, así se dio la primera cesárea en Loja con resultados positivos.

Para 1935, es notoria la práctica de cirugías, como una apendicetomía, realizada por el doctor Cornelio Reyes⁽¹⁸⁾. A esta deben añadirse otras realizadas por el mismo doctor Reyes y por el doctor Cesar Domínguez, que permanece aún en esta ciudad⁽¹⁸⁾.

Los datos obtenidos nos permiten afirmar que los protagonistas de la cirugía mayor en Loja, sin duda, fueron los doctores Ramón Burneo Samaniego, Alberto Reyes Andrade, César A. Domínguez, Luis F. Apolo, José Antonio Montero y, muy especialmente, el doctor Cornelio Reyes Andrade, a quienes Loja y la medicina les deben su reconocimiento.

REFERENCIAS

Registros

1. José Antonio Montero Carrión. *Maestros de ayer y de hoy*.
2. Ecuador Espinosa. *Loja de Antaño*. Lugar de publicación: Página de Facebook; 2024/06/27 [Fecha de cita: 12/07/2024]. Disponible en <https://www.facebook.com/share/v/phWhGyMdj1pK6ct7/?mibextid=xfxF2i>
3. *El Herald*. 15 de noviembre de 1917. "Nuevo Médico. Después de una permanencia de nueve años en la capital, de los cuales cinco ha practicado en la Clínica del Dr. Mario de la Torre, ha regresado a su hogar, terminando sus estudios el Sr. Dr. Ramón Burneo S. Saludamos a nuestro nuevo médico y le deseamos éxitos en su profesión".
4. **Actas del Cabildo**

10 de diciembre de 1920. Se declara al Dr. Ramón Burneo S. quinto concejero principal para el bienio 1921-1922.

7 de enero de 1921. El Dr. Mateo Valdivieso posesiona al Dr. Ramón Burneo S como médico presidente de la Comisión Inspectora de Boticas.

30 de junio de 1921. Elección de presidente y vicepresidente: Dr. Reinaldo Cabrera y Dr. Ramón Burneo S.

1° de octubre de 1921, toma posesión como presidente del Concejo, el Dr. Ramón Burneo, y como vicepresidente, el Dr. Rafael M. Montero para el último trimestre.

3 de marzo de 1922. Se reintegra como concejero el Dr. Ramón Burneo S., quien opina que el sueldo aplazado de la profesora de Obstetricia se destine a la adquisición de camas para la sala de consulta del Hospital.

30 de junio de 1922. Elección de dignatarios: presidente, Dr. Luis Guillermo Muñoz; vicepresidente, Dr. Ramón Burneo S.

30 de septiembre de 1922. Elecciones municipales: presidente, Dr. Ramón Burneo S.; vicepresidente, Dr. Francisco Rodas B.

28 de abril de 1923. Como la Dra. Matilde Hidalgo no se ha posesionado en el cargo de médico municipal, el Concejo cancela el nombramiento y designa al Dr. Benjamín Jaramillo, por 7 votos, y un voto para el Dr. Alberto Reyes.

23 de noviembre de 1923. Se eligen como concejeros principales a los doctores Ramón Burneo S. y Luis Clemente Cueva, y como suplente, al Dr. Alberto Reyes.

26 de mayo de 1924. Entre los concejeros suplentes asiste el Dr. Alberto Reyes.

19 de julio de 1924. Se designa miembros de la Comisión de Inspección de Boticas: médico, Dr. Alberto Reyes; farmacéuticos, doctores M. Benigno Jaramillo y Juan Rafael Ojeda.

28 de julio de 1924. Se designa al Dr. Alberto Reyes como comisionado de ornato y sanidad.

2 de agosto de 1924. No se acepta la excusa del Dr. Alberto Reyes, miembro de la Junta Inspectora de Boticas, y se pide continúe hasta cuando se ausente de esta ciudad.

29 de septiembre de 1924. Elección de dignatarios: presidente, Dr. Ramón Burneo; vicepresidente, Dr. Luis Guarderas.
5. **Periódicos**

La Lucha (Luis F. Ochoa). 29 de marzo de 1925. "Se nombra como médico de la Zona y del batallón Zapadores, al Dr. Alberto Reyes".
6. *La Jornada*, 24 de mayo de 1925. "En Alamor, hace pocos días fue operado el Dr. Lautaro Loaiza por el cirujano Dr. Alberto Reyes con excelentes resultados".
7. *El Vigía* (Hermanos Palacios), 14 de octubre de 1928. "Anuncio: ¡Atención Sres. médicos! Acaba de llegar al Hospital de esta ciudad el instrumental de cirugía comprado en Alemania por la H. Junta Provincial de Asistencia Pública. Para casos de operaciones quirúrgicas, podrán los señores médicos hacer uso de dicho instrumental, siempre que las operaciones se practiquen dentro del establecimiento y de acuerdo con esta Subdirección.- Loja septiembre 28 de 1928.- El subdirector de Asistencia Pública.- Dr. Segundo Montero C".

El Herald del Sur

8. 3 de agosto de 1930 (Hermanos Maldonado Paz). “El doctor César Domínguez B., en referencia a una crónica, señala que él y su hermano Gonzalo son riobambeños y que se educaron en Quito”.
9. 27 de abril de 1930. En el Hospital Civil y Militar de esta Ciudad. “El día 26 del presente mes, a las 4 de la tarde, fue sometida a una peligrosa operación de cirugía la señora Antonieta Maldonado Paz de P. (Paladines). Durante la operación, los médicos que manipularon, Dres. César A. Domínguez, Luis Cueva, Ramón Burneo, Francisco E. Toledo y Alfredo Rodríguez, dieron muestras de conocimiento científico y abnegación. La enferma sigue un estado de mejoría que hace esperar del éxito de la operación”.
10. 1º de febrero de 1931.” Luego de coronar con éxito su carrera en el ramo de la Medicina, retorna a Loja el Dr. Luis F. Apolo”.
11. 22 de marzo de 1931. “Se halla en Gonzanamá el doctor Luis F. Apolo como médico Escolar, quien visita las escuelas ante la epidemia de tos ferina. Gonzanamá lo considera un joven abnegado, fiel cumplidor de sus deberes; ha vacunado a más de 400 niños con la antivariólica en Gonzanamá y Eguiguren. Hoy marchó a La Paz, a su regreso operará a la señora Mercedes Bravo, y se encuentra atendiendo a Don Secundino Simancas”.
12. 24 de mayo de 1931. “Catacocha: hace días salió de este lugar el Dr. Luis F. Apolo, hizo muchas curaciones, una cirugía en la que extrajo una “mola hidatiforme” con éxito y otra de garganta. Por su actuación, Catacocha le agradece”.
13. 7 de febrero de 1932. “Anteayer fue operado con brillante éxito el Dr. Manuel León, de un epiteloma en la cara, por el doctor Ramón Burneo”.
14. 16 de febrero de 1932. “Fueron operados con éxito, por el doctor Luis F. Apolo, los señores: José Domingo Alvarado, Lauro Infante y Alfonso Bravo. El doctor Punín operó a Mercedes Guaycha.
15. 8 de enero de 1933. El Dr. Cornelio Reyes Andrade llega a Loja desde Quito, en donde recientemente se ha graduado de Médico. Publica un anuncio que dice ser exinterno de la Clínica Ayora y de la Maternidad de Quito. A su arribo a esta ciudad, se complace en ofrecer sus servicios profesionales en clínica y cirugía. Horas de consulta de 8 a 12 a.m. y de 2 a 5 p.m. Dirección: Carrera Bernardo Valdivieso, intersección Miguel Riofrío”.
16. 8 de julio de 1934. Anuncio del Dr. José Antonio Montero Carrión, “Médico-Cirujano, Ofrece a sus coterreños sus conocimientos en cirugía adquiridos durante su larga práctica en los hospitales y clínicas de la capital, en operaciones quirúrgicas, como laparotomías, hernias normales y estranguladas, apendicitis, histerectomías, casos de obstetricia quirúrgica, abscesos del hígado, oclusiones intestinales, etc. Durante 50 días permanecerá en este lugar. Anestesia moderna. De preferencia, le será grato atender a personas menesterosas que se hallaren en el caso de ser operadas.
Horas de consulta de 1 a 3 p.m. Consultorio Carrera Bolívar N.º 64.- Teléfono 22.- Loja junio 22 de 1934.”
17. 14 de agosto de 1934. Se despide el Dr. José Antonio Montero.
18. Maestros de Ayer y de Hoy. Valores de la Medicina Ecuatoriana, III tomo, Dr. José A. Montero Carrión. 1968.

Como citar el presente artículo:

Aguirre P. Inicios de la cirugía mayor en Loja. Perspectiva. Indexia. Abril 2024.

Revisión Bibliográfica



Alteraciones menstruales luego de la vacunación para Covid-19

Menstruation disorders after vaccination for Covid-19

Jorge Palacios Piedra ^{1A}; Alejandra Hurtado Encalada ^{1B}; Ruth Maldonado-Rengel ^{1C}

1 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador.

Fecha recepción: 05-06-2024

Fecha aceptación: 19-06-2024

Fecha publicación: 06-08-2024

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones menstruales se pueden clasificar en: alteraciones de la periodicidad, de la cantidad, de la duración del sangrado y dismenorreas. La vacunación para la COVID-19 ha traído consigo el estudio y seguimiento de efectos secundarios no esperados como por ejemplo los trastornos en el ciclo de la menstruación.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica para actualizar los conocimientos sobre los reportes y fisiopatología de las alteraciones menstruales a nivel mundial de los últimos dos años tras la inoculación con la vacuna para la COVID-19 en mujeres en edad reproductiva.

Material y método: Se llevó a cabo una investigación bibliográfica utilizando la estrategia de búsqueda PICO, se usaron términos MESH y DESH para la construcción de ecuaciones de búsqueda en bases de datos que incluyen: PMC, Pubmed, Clinical Key, Ebsco, Scopus, Lilacs y Scielo, aplicando criterios de inclusión y exclusión para seleccionar artículos referentes al tema y objetivo de estudio.

Conclusiones: En todos los estudios observados se describieron alteraciones de la menstruación con una alta y significativa incidencia, pero con diferencias relativas entre ellas (p.ej. las alteraciones de la periodicidad son más frecuentes que las de cantidad). En cuanto a la fisiopatología los mecanismos que explican las alteraciones observadas incluyen: el estrés, la respuesta inmune y la inflamación, entre otros. De igual manera estos procesos se han descrito en conjunto con factores predictores como la edad, antecedentes de embarazo o dosis de la vacuna.

PALABRAS CLAVE:

alteraciones menstruales, COVID-19, vacunación.

SUMMARY:

Introduction: Menstrual alterations can be classified into: alterations in the periodicity, quantity, duration of bleeding and dysmenorrhea. Vaccination for COVID-19 has brought with it the study and monitoring of unexpected side effects such as the aforementioned menstrual alterations.

Objective: to carry out a bibliographic review to update knowledge about the reports and pathophysiology of menstrual disorders worldwide in the last two years after inoculation with the COVID 19 vaccine in women of reproductive age.

Material and method: A bibliographic review was carried out in which the PICO search strategy was used, MESH and DESH terms were used to construct search equations in databases that include: PMC, Pubmed, Clinical Key, Ebsco, Scopus, Lilacs and Scielo, applying inclusion and exclusion criteria to select articles referring to the topic and objective of the study.

KEYWORDS:

menstrual disorders, COVID-19, vaccination

A  ORCID iD: 0000-0003-4720-0520

B  ORCID iD: 0000-0001-7411-2230

C E-mail: remaldonado6@utpl.edu.ec

 ORCID iD: 0000-0002-6435-1729

Conclusions: *In all the studies reviewed, menstruation alterations were described with a high and significant incidence, but with relative differences between them (e.g. alterations in periodicity are more frequent than alterations in quantity). Regarding the pathophysiology, the mechanisms that explain the observed alterations include: stress, the immune response and inflammation, among others. Likewise, these processes have been described in conjunction with predictive factors such as age, pregnancy history or vaccine dose.*

INTRODUCCIÓN

Según la OMS (2022) la infección por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La mayoría de las personas infectadas por el virus experimentarán una enfermedad respiratoria de leve a moderada, aunque un pequeño porcentaje desarrollará una enfermedad grave y necesitará atención médica específica ⁽¹⁾. Dada a la alta incidencia de muertes a causa de la infección por COVID-19, el desarrollo de vacunas fue acelerado con una inminente inoculación de gran parte de la población en poco tiempo.

La vacunación contra el SARS-CoV-2 ha desencadenado una serie de reacciones particulares en cada individuo, siendo una de ellas los efectos secundarios en el ciclo menstrual como pueden ser: desórdenes de la periodicidad (ej. polimenorreas, oligomenorrea, amenorrea secundaria; retrasos adelantados en el periodo) en la cantidad (hiper e hipomenorrea), alteraciones en la duración del sangrado, y dismenorreas ⁽²⁾.

A pesar de que en gran parte de los estudios se concluye que hay cambios significativos en el ciclo menstrual después de la vacuna, los autores de gran parte de ellos declaran que se necesita mucha más investigación para confirmar sus hallazgos y caracterizar de mejor manera la magnitud a mayor escala de estas alteraciones ⁽³⁾.

Superando estas limitantes, un estudio más amplio que investiga 14 artículos, recoge informes de 138 mujeres vacunadas en distintos países como U.S.A, Arabia Saudita, U.K, África, Italia, China y Noruega de las que el 52.05% presentan alteraciones que incluyen menorragia, metrorragia y polimenorrea en su ciclo menstrual; con lo cual deducen una relación significativa entre la vacunación del COVID-19 y las alteraciones menstruales ⁽⁴⁾.

Estos efectos secundarios demandan de la comunidad científica el esclarecimiento a través de investigaciones epidemiológicas que permitan predecir estos fenómenos ya que representan una importante preocupación en las mujeres con irregularidades inesperadas de su ciclo, pues influyen directamente en sus actividades diarias al afectar su salud mental ⁽⁵⁾.

OBJETIVO:

Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre los reportes y fisiopatología de las alteraciones menstruales en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial, en los últimos dos años posteriores a la inoculación con la vacuna contra la COVID-19, con el fin de ampliar y actualizar los conocimientos en este campo.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica.

Estrategia de búsqueda: Se utilizó la estrategia PICO.

- P: Mujeres en edad fértil con alteraciones menstruales.
- I: Vacunación con vacuna mRNA para COVID-19.
- C: Mujeres en edad fértil sin alteraciones en el ciclo menstrual.
- O: Alteraciones menstruales en mujeres vacunadas con mRNA para COVID-19.

Términos DeCS y MESH:

- Para describir las vacunas de mRNA de distintas casas comerciales se usaron términos DeCS como “Covid-19 vaccines”.
- Para las alteraciones menstruales, términos como “Menstruation disturbances”, “Menstruation abnormalities” y “pathophysiology”.

Bases de datos consultadas: Pubmed, PMC, Scopus, EBSCO, Clinical Key, Lilacs, Scielo.

Criterios de inclusión: Fecha de publicación (01/2021-Presente), tipos de estudio como “Cross-sectional studies”, “Statistics and numeric data”, “Systematic Review” y sus análogos en español. Se incluyeron publicaciones de opiniones de expertos y aquellos que se adaptan a los objetivos de nuestro estudio.

Criterios de exclusión: Descarte por repetición, por título (no cumple con la descripción del tema investigado), por resumen (no incluye estudios en mujeres vacunadas o no analiza alteraciones de la menstruación). Otro criterio de exclusión fue la fecha de publicación (>2 años).

RESULTADOS:

Los resultados arrojados por cada base de datos fueron procesados y filtrados mediante los criterios de inclusión y exclusión hasta obtener la lista final de artículos aptos para este trabajo (figura 1). Posteriormente, se comprobó el grado de evidencia a través de la escala de Oxford (OCEBM), considerando áreas de la investigación clínica como la etiología, pronóstico y prevalencia en los sujetos de análisis. Para mejor comprensión del nivel de evidencia de los artículos seleccionados, se elaboró la figura 2, donde el nivel 2b fue el de mayor frecuencia en los estudios consultados.

Así mismo la población de las investigaciones observadas pertenecían a países como: Estados Unidos, Arabia Saudita, Pakistán, Italia, Libia, entre otros.

Los estudios reportan que existe una mayor presencia de alteraciones menstruales después de la segunda dosis de ambas vacunas de ARNm y adenovirus vectorizado Covid-19 ⁽⁶⁾. De forma general, se determina que del total de mujeres entre el 48.4% y el 53.7% han presentado al menos una ligera alteración en la menstruación después de la vacunación ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Otros estudios

incrementan el rango de incidencia incluso hasta el 90.9% (o lo disminuyen hasta hacerlo insignificante, 0.83%), englobando también otras alteraciones menstruales ⁽⁶⁾⁽⁴⁾.

Se describe también de forma general que el grupo etario con mayor registro de alteraciones se encuentra entre los 25-45 años con un 62.7% del total registros ⁽⁶⁾.

A continuación, se desglosan los componentes de las alteraciones menstruales puntuales revisadas y la incidencia que han tenido según lo reportan varios estudios.

Alteraciones de la periodicidad

La incidencia de este tipo de trastornos llega a alcanzar valores tan altos como en estudios que encontraron un 83.6% respecto a la periodicidad ⁽⁹⁾, contrastados del mismo modo con otros que descubren una muy baja incidencia (del 7.9% para retraso en la llegada del período) ⁽¹⁰⁾.

Varias de las investigaciones se han centrado en determinar la influencia de ambas dosis de la vacuna y las alteraciones en la menstruación. Analizando bajo este enfoque tenemos datos de incidencia que se registran de la siguiente manera:

- Polimenorrea y periodos retrasados con la primera dosis: 18% al 39.2%
- Polimenorrea y periodos retrasados con segunda dosis: 12.4% al 60.8%, respectivamente ^(3, 6, 10-14).

Datos que corroboran los estudios realizados por Priya et al., quienes encontraron resultados similares: ciclos menstruales acortados en mujeres post vacuna ⁽¹⁰⁾ y también Namiki et al., que detalla que esta irregularidad incrementa en incidencia respecto a la dosis de la vacuna aplicada ⁽¹⁵⁾.

Con relación a los períodos alterados en la fecha establecida, en el cohorte observacional realizado por Bing Zhang et al., se comprueba esta variabilidad: un 20.57% tuvo un periodo retrasado. Es más, los autores ofrecen una perspectiva de tan solo 8% con el registro histórico de mujeres que han reportado esta misma alteración sin estar vacunados ⁽¹⁶⁾.

De igual manera, otro análisis interesante de Bing Zang, et al., es la comparación de las alteraciones menstruales post vacuna con un grupo control en donde se encontró:

- Retraso del periodo menstrual en el 35.26% de mujeres versus el 28.33% de mujeres no vacunadas ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

En este tipo particular de alteración menstrual se ha determinado en el estudio de Wang et al., un dato muy importante en respuesta a la pregunta: ¿Los efectos en el cambio de la duración del ciclo menstrual son generados a corto o largo plazo? Al respecto los autores responden que se tienen registros de que estas alteraciones están presentes solo en los seis primeros meses después de la vacunación ⁽¹⁷⁾.

Como información adicional, se destaca el estudio de Abdollahi ⁽¹⁸⁾, el cual busca correlación entre el apareamiento de este tipo de alteración menstrual y otras de la salud reproductiva femenina como lo son el hirsutismo y la metrorragia. Dicho estudio arroja resultados negativos y descarta esta hipótesis.

En cuanto a las otras alteraciones de la periodicidad, investigadores como Pietri et al, reportaron que se presentaron en el 53.8% de su muestra. Respecto de la amenorrea Zhang et al, reportó esta alteración en el 12.62% ^(6, 16). Porcentajes similares fueron reportados por Rodríguez Quejada et al., para amenorrea con el 6.52% ⁽¹²⁾.

Por otra parte, estudiosos, como Edelman et al., relatan también estas alteraciones en el cambio de la periodicidad del ciclo, sin embargo, ellos a diferencia de los estudios que describiremos a continuación descartan la existencia de un cambio en la duración de la menstruación ⁽¹⁹⁾.

Alteraciones de la duración

Gran parte de la investigación sobre las alteraciones en la duración del sangrado apunta hacia una frecuencia mucho mayor de casos donde este periodo de la menstruación se extiende e incrementa:

Así, según distintos autores, de forma globalizada, los datos que apoyan un incremento en los días del período menstrual fluctúan en una incidencia que va del 5.7% al 28.6% ^(11, 20-21), para pacientes con ambas dosis de la vacuna.

Simone Laganá et al., uno de ellos, va más allá en la investigación sobre este tema y realiza comparaciones de valor acerca de las vacunas usadas y la frecuencia relativa considerando la dosis aplicada ⁽¹¹⁾:

- En la primera dosis para las vacunas *Vaxzevria*, *Comirnaty* y *Spikevax* el resultado fue el siguiente:
 - Extensión de la menstruación por más de 7 días con una incidencia de 22.2%, 15.8% y 15.8% respectivamente.
- En la segunda dosis para las mismas vacunas:
 - Incidencia del 50%, 21.2% y 28.6% en el orden dado.

Son pocos los autores que junto con Edelman encuentran resultados opuestos o diferentes a los descritos con anterioridad. Por ejemplo, Laura Baena-García et al., registraron una menor duración de los sangrados en un 34.5% de las encuestadas ⁽¹⁴⁾.

Alteraciones de la cantidad

De forma general se han registrado como principales alteraciones de la cantidad a la hipermenorrea e hipomenorrea con una prevalencia conjunta del 67% ⁽⁹⁾.

De entre ellas la más descrita fue la hipermenorrea, pues luego de la vacunación contra la COVID-19, se obtuvieron registros sobre la presencia de esta en un rango del 5.9% al 43%, respectivamente ^(4, 10, 12, 14, 21).

Por otro lado, también existen estudios como el de Laganá et al., que analizan la alteración de cantidad más frecuente dependiendo de la dosis inoculada. Así se evidenció que:

- Para la primera dosis de las vacunas *Vaxzevria* (AstraZeneca), *Comirnaty* (Pfizer-BioNTech) y *Spikevax* (Moderna) la alteración más frecuente fue la hipermenorrea con un 55.6%, 24.8% y 15.8%, de forma respectiva.
- Para la segunda dosis fue la misma alteración con un 62.5%, 28.3% y 28.6%, respectivamente ⁽¹¹⁾.

En contraste, Dabbousi et al., difiere y reporta que en su análisis hubo de hecho una disminución en la incidencia de hipermenorrea desde un 39.4% a un 33.3% en las mujeres estudiadas después de vacunarse ⁽²⁰⁾.

En cuanto a la hipomenorrea, cuando se analiza esta individualmente, distintas investigaciones encuentran que hay una incidencia de entre 7.95 a 43.3% ^(12, 16, 21).

Dismenorrea

Para esta alteración, la incidencia registrada por las pacientes fue de entre el 3.7% al 62.4% ^(10, 14, 20).

Fisiopatología

Los trastornos de los ciclos menstruales después de la vacunación contra el COVID-19 son un efecto secundario innegable. Male et al., concuerda con esta afirmación y destaca que lo más importante es encontrar una descripción fisiopatológica para conseguir identificar con ello los grupos más vulnerables ⁽²²⁾.

Estrés

Desde su punto de vista, Minakshi et al., dan un primer paso hacia la explicación de este fenómeno en su estudio “Entendiendo el trauma de las irregularidades menstruales después de la vacunación del COVID: una perspectiva general sobre la inmunología femenina”; ellos manejan la hipótesis de los factores estresantes que rodean los contextos físico-psico-sociales presentes desde la pandemia: el estrés es cualquier tensión física o psicológica que amenaza la homeostasis de un organismo. La situación de la pandemia del COVID-19 expuso a los individuos a un estrés psicológico, y la decisión al vacunarse fue también parte de ello ^(17, 23).

Las complejidades en varias rutas de señalización involucradas en el ciclo menstrual pueden verse afectadas por el estrés. La perturbación del proceso podría ser debilitante para una mujer. La señalización concertada, en la que la inflamación se convierte en un fenómeno subyacente, se produce cuando un factor estresante provoca moléculas de la cascada inflamatoria ⁽²³⁾.

Respuesta inmune e inflamación

Desde otra perspectiva, Moulioi, se inclina a proponer que las alteraciones menstruales se pueden deber a una respuesta inmunológica e inflamación secundaria a la aplicación de la vacuna descartando que la causa subyacente sea algún componente específico de la vacuna. Se argumenta que esto es posible debido a que la inflamación y respuesta inmunológica presente en las mujeres infectadas con SARS-CoV-2 y en las vacunadas con soluciones basadas en mRNA y adenovirus, muestra en ambos casos incidencias significativas de alteración en la menstruación ^(24, 25, 26). Esta información es corroborada por los estudios llevados a cabo por Issakov et al., donde concluyen que la incidencia de alteraciones en la menstruación (sobre todo hipermenorreas) fueron bastante frecuentes (alrededor del 80%) tanto para mujeres infectadas como vacunadas para SARS-CoV-2 ⁽²⁷⁾.

Así mismo se conoce que los complejos inflamatorios inducen la vía para la producción de citocinas inflamatorias dependientes de caspasa-1. Si bien estos complejos se encuentran de forma natural en el sistema inmunitario innato, estos pueden activarse en respuesta a ciertas estructuras que se encuentran en los

virus. Entonces, tiene sentido que luego de la aplicación de vacunas de mRNA vírico recombinante y de vector vírico se produzca la activación de estos complejos junto con la producción de citocinas así estas favorecen el desprendimiento del endometrio e inducen la menstruación ⁽²⁸⁾.

Factores hormonales

Se ha descrito también que el estrógeno obtenido exógenamente a través de anticonceptivos redujo el riesgo de trastornos menstruales; sin embargo, en otro grupo estudiado se reportan alteraciones a pesar del uso de anticonceptivos. Por lo tanto, la investigación por hacer en este ámbito aún está pendiente ⁽²⁸⁾.

Trombocitopenia trombótica

Se describe también en algunas bibliografías que la causa de este fenómeno secundario a la vacuna puede ser atribuible a una trombocitopenia trombótica (VITT), ya que esta resulta en la pérdida de la hemostasia endometrial, que se manifiesta como una menstruación con sangrado excesivo ^(19, 29).

Factores predictores de las alteraciones menstruales

Finalmente, aunque varios autores no describen su hipótesis acerca de la fisiopatología de esta alteración, sí recogen datos de vital importancia para la predicción de esta e identificación de grupos de riesgo.

La edad, los antecedentes de embarazo, los efectos secundarios sistémicos de la COVID-19, el tabaquismo y la segunda dosis de la vacuna contra la COVID-19 fueron predictores de problemas menstruales después de la vacunación ⁽⁴⁾.

Otros factores que probablemente contribuyeron a los cambios menstruales posteriores a la vacuna incluyeron la puntuación de la Escala de Estrés Percibido (PSS), la actividad física extenuante y el flujo menstrual previo a la vacuna ^(24, 27).

En el estudio de Amer et al., igualmente se encontró que había relaciones estadísticamente significativas entre los cambios menstruales informados y las siguientes variables: una mayor edad, estado civil, nivel de instrucción, nacionalidad, residencia e IMC (índice de masa corporal) ⁽³⁰⁻³¹⁾.

DISCUSIÓN

La investigación sobre estos efectos secundarios no previstos presenta una extensa investigación a pesar del corto tiempo desde el inicio de las vacunaciones. Sin embargo, el conocimiento científico sobre el tema arroja varias conclusiones que se analizan desde distintos enfoques y en ocasiones se contradicen entre sus hallazgos.

Por ejemplo, en cuanto a la amenorrea, no está claro si la incidencia de esta es significativa debido a contradicciones entre los resultados de algunos autores. La bibliografía parece indicar que la amenorrea se ha presentado en pocas ocasiones; esto podría deberse a deficiencias metodológicas en los estudios.

En cuanto a las explicaciones fisiopatológicas, a pesar de la amplitud de hipótesis establecidas, creemos que la explicación más acertada podría ser la activación de la respuesta inmune e inflamación. La asociación del estrés y otros factores predictivos de las alteraciones menstruales son comunes independientemente

de la aplicación de la vacuna, pero pueden ser potenciadores de la probabilidad de estas alteraciones.

Por otro lado, de acuerdo con lo presentado, se estima que las alteraciones más frecuentes son las de periodicidad, seguidas de las alteraciones de la cantidad y presencia de dismenorrea, las menos frecuentes son las alteraciones de la duración. De igual forma, la vacuna con la que se registró una mayor incidencia de alteraciones de la cantidad fue Vaxzevria (AstraZeneca) con un 62.5% y para alteraciones de la duración fue la misma vacuna con un 50%, ambas luego de la segunda dosis ⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONES:

De la revisión bibliográfica realizada, se destacan los siguientes hallazgos:

- Los estudios con muestras más grandes y revisiones sistemáticas concluyen que las alteraciones en la menstruación

se dan en un aproximado del 50% de los casos, siendo esto significativo epidemiológicamente.

- Las alteraciones más frecuentes son las de periodicidad, seguidas de las alteraciones de la cantidad y la dismenorrea, las menos frecuentes son las alteraciones de la duración.
- La vacuna con la que se registró una mayor incidencia de alteraciones de la cantidad fue Vaxzevria (AstraZeneca) con un 62.5%, y para alteraciones de la duración fue la misma vacuna con un 50%, ambas luego de la segunda dosis.

FINANCIAMIENTO

Agradecemos a la Universidad Técnica Particular de Loja por su financiamiento para el desarrollo de esta investigación mediante el proyecto número PY3898.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Aguinaga Agurto, E. A. (2023). Factores determinantes para aceptar la vacuna contra la COVID-19 en personas de 18 a 50 años en Piura-2022.
2. Arenas Enríquez, A. B. (2024). Sobrepeso, conductas alimentarias de riesgo y alteraciones en la menstruación en escolares de un colegio de mujeres, Jesús María-2023.
3. Lessans, N., Rottenstreich, A., Stern, S., Gilan, A., Saar, T. D., Porat, S., & Dior, U. P. (2023). The effect of BNT 162b2 SARS-C o V-2 m RNA vaccine on menstrual cycle symptoms in healthy women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 160(1), 313-318
4. Nazir, M., Asghar, S., Rathore, M. A., Shahzad, A., Shahid, A., Khan, A. A., ... & Malik, J. (2022). Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: A systematic review. *Vacunas*, 23, S77-S87.
5. Kareem, R., Sethi, M. R., Inayat, S., & Irfan, M. (2022). The effect of COVID-19 vaccination on the menstrual pattern and mental health of the medical students: A mixed-methods study from a low and middle-income country. *PLoS One*, 17(11), e0277288.
6. Pietri, T., Micallef, J., Gervoise-Boyer, M., & Boyer, P. (2022). P-308 Spontaneous reports of menstrual cycle disorders after mRNA Covid-19 vaccine. *Human Reproduction*, 37(Supplement_1), deac107-294.
7. Dar-Odeh, N., Abu-Hammad, O., Qasem, F., Jambi, S., Alhodhodi, A., Othman, A., ... & Abu-Hammad, S. (2022). Long-term adverse events of three COVID-19 vaccines as reported by vaccinated physicians and dentists, a study from Jordan and Saudi Arabia. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(1), 2039017.
8. MM Al-Mehaisen, L., A Mahfouz, I., Khamaiseh, K., N AL-Beitawe, S., & Al-Kuran, O. A. (2022). Short term effect of corona virus diseases vaccine on the menstrual cycles. *International Journal of Women's Health*, 1385-1394.
9. Wong, K. K., Heilig, C. M., Hause, A., Myers, T. R., Olson, C. K., Gee, J., ... & Shay, D. K. (2022). Menstrual irregularities and vaginal bleeding after COVID-19 vaccination reported to v-safe active surveillance, USA in December, 2020-January, 2022: an observational cohort study. *The Lancet Digital Health*, 4(9), e667-e675.
10. Priya, S. A., Sinha, N., Mehta, P., & Chandrashekarappa, S. M. (2022). Deciphering the association between Covid vaccine side effects and menstrual cycle. *Biomedicine*, 42(3), 574-578.
11. Laganà, A. S., Veronesi, G., Ghezzi, F., Ferrario, M. M., Cromi, A., Bizzarri, M., ... & Cosentino, M. (2022). Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open Medicine*, 17(1), 475-484.
12. Rodríguez Quejada, L., Toro Wills, M. F., Martínez-Ávila, M. C., & Patiño-Aldana, A. F. (2022). Menstrual cycle disturbances after COVID-19 vaccination. *Women's Health*, 18, 17455057221109375.
13. Muhaidat N, Alshrouf MA, Azzam MI, Karam AM, Al-Nazer MW, Al-Ani A. Menstrual symptoms after COVID-19 vaccine: A cross-sectional investigation in the MENA region. *Int J Womens Health [Internet]*. 2022 [citado el 9 de diciembre de 2022]; 14:395-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35378876/>
14. Baena-García, L., Aparicio, V. A., Molina-López, A., Aranda, P., Cámara-Roca, L., & Ocón-Hernández, O. (2022). Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: the EVA project. *Women's Health*, 18, 17455057221112237.

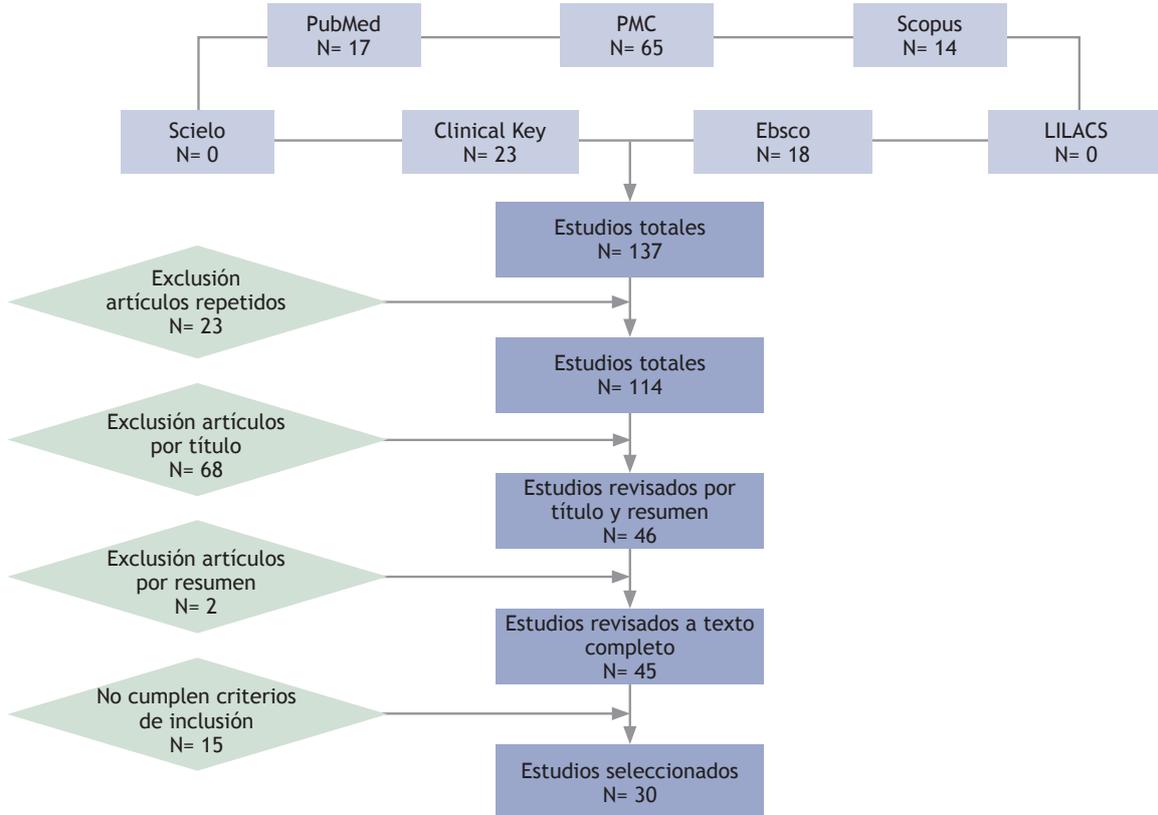
15. Namiki, T., Komine-Aizawa, S., Takada, K., Takano, C., Trinh, Q. D., & Hayakawa, S. (2022). The association of three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine with abnormal bleeding and an irregular menstrual cycle among premenopausal females: A single institute observation study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 48(11), 2903-2910.
16. Zhang, B., Yu, X., Liu, J., Liu, J., & Liu, P. (2022). COVID-19 vaccine and menstrual conditions in female: data analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *BMC Women's Health*, 22(1), 403.
17. Wang, S., Mortazavi, J., Hart, J. E., Hankins, J. A., Katuska, L. M., Farland, L. V., ... & Chavarro, J. E. (2022). A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics. *American journal of obstetrics and gynecology*, 227(5), 739-e1.
18. Abdollahi, A., Naseh, I., Kalroozi, F., Kazemi-Galougahi, M. H., Nezamzadeh, M., Billandi, S. S., & Zoshk, M. Y. (2022). Comparison of side effects of COVID-19 vaccines: sinopharm, astraZeneca, sputnik V, and covaxin in women in terms of menstruation disturbances, hirsutism, and metrorrhagia: a descriptive-analytical cross-sectional study. *International Journal of Fertility & Sterility*, 16(3), 237.
19. Hallberg, E., Sundström, A., Larsson, M., Arthurson, V., & Ljung, R. (2022). Association between menstrual cycle length and coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: a US cohort. *Obstetrics & Gynecology*, 139(5), 940-941.
20. Dabbousi, A. A., El Masri, J., El Ayoubi, L. M., Ismail, O., Zreika, B., & Salameh, P. (2023). Menstrual abnormalities post-COVID vaccination: a cross-sectional study on adult Lebanese women. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 192(3), 1163-1170.
21. Morsi, A. A., Mersal, E. A., Hassanein, A. M., Alshammri, A., Alshammari, A., Alkahmous, N., ... & Elfawal, R. G. (2022). The association between Covid-19 Pfizer vaccine and the reported post-vaccination menstrual changes citizen and resident women In Ksa: results of Riyadh survey study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 87(1), 1442-1448.
22. Male, V. (2022). COVID-19 vaccination and menstruation. *Science*, 378(6621), 704-706.
23. Minakshi, R., Rahman, S., Ayaggari, A., Dutta, D., & Shankar, A. (2022). Understanding the trauma of menstrual irregularity after COVID vaccination: a bird's-eye view of female immunology. *Frontiers in immunology*, 13, 906091.
24. Mouliou, D. S., & Dardiotis, E. (2022). Current evidence in SARS-CoV-2 mRNA vaccines and post-vaccination adverse reports: knowns and unknowns. *Diagnostics*, 12(7), 1555.
25. Cherenack, E. M., Salazar, A. S., Nogueira, N. F., Raccamarich, P., Rodriguez, V. J., Mantero, A. M., ... & Alcaide, M. L. (2022). Infection with SARS-CoV-2 is associated with menstrual irregularities among women of reproductive age. *PloS one*, 17(10), e0276131.
26. Saadedine, M., El Sabeh, M., Borahay, M. A., & Daoud, G. (2023). The influence of COVID-19 infection-associated immune response on the female reproductive system. *Biology of reproduction*, 108(2), 172-182.
27. Issakov, G., Tzur, Y., Friedman, T., & Tzur, T. (2023). Abnormal uterine bleeding among COVID-19 vaccinated and recovered women: a national survey. *Reproductive Sciences*, 30(2), 713-721.
28. Mahalingam, S. (2023). *Menstruasjonsforstyrrelser etter koronavaksiner* (Master's thesis).
29. Liaquat, A., Huda, Z., Azeem, S., & Najeeb, H. (2022). Post-COVID-19 vaccine-associated menstrual cycle changes: A multifaceted problem for Pakistan. *Annals of Medicine and Surgery*, 78.
30. Amer, A. A., Amer, S. A., Alrufaidi, K. M., Abd-Elatif, E. E., Alafandi, B. Z., Yousif, D. A., ... & Ramadan, M. S. (2022). Menstrual changes after COVID-19 vaccination and/or SARS-CoV-2 infection and their demographic, mood, and lifestyle determinants in Arab women of childbearing age, 2021. *Frontiers in reproductive health*, 4.
31. Muhammad, S., Roohan, U. M., Junaid, N., Muneeba, K., Anam, P., & Quratul, A. (2022). Impact of COVID-19 Vaccination on Menstrual Cycle: A Cross-Sectional Study From Karachi, Pakistan. *Cureus*, 14(8).

Como citar el presente artículo:

Palacios J, Hurtado A, Maldonado R. Alteraciones menstruales luego de la vacunación para covid-19. Revisión Bibliográfica. Indexia. Agosto 2024.

Anexos

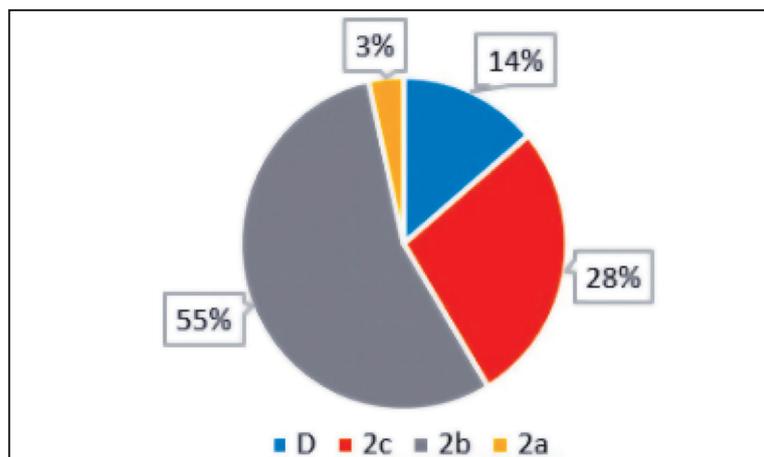
Figura 1. Diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de artículos utilizados para revisión bibliográfica.



Elaborado por los autores

En la figura N° 1 se puede observar en la primera parte los resultados de artículos obtenidos en la búsqueda de las diferentes bases de datos consultadas, los cuales suman un total de 137 artículos a los cuales se les aplicaron los criterios de exclusión declarados en el apartado de material y método: exclusión por ser artículos repetidos, exclusión por título, exclusión por resumen, o por no cumplir otros criterios de inclusión como por ejemplo ser de libre acceso. Al final quedaron seleccionados 30 artículos para este estudio.

Figura 2. Nivel de evidencia de los estudios encontrados según la recomendación de los niveles de Oxford (OCEBM)



Elaborado por los autores

En la figura 2 se muestra el nivel de evidencia al cual pertenecían los artículos consultados según la clasificación OCEBM, en donde el 55% corresponde a la evidencia 2b referente a estudios de cohortes individuales con seguimiento inferior al 80%. Un 28% encuadra en la evidencia 2c, que son estudios ecológicos o de resultados de salud. El 14% son de tipo D, concerniente a opiniones de expertos sin evaluación crítica explícita, no basada en fisiología ni en trabajos de investigación juiciosos, ni en principios fundamentales. Finalmente un 3% se ubica en la evidencia 2 a que son estudios de cohortes con homogeneidad.

Revisión bibliográfica



Relación de la funcionalidad familiar en la comunicación de hogares con pacientes en cuidados paliativos. Una revisión bibliográfica narrativa

Relationship of family functionality on household communication in palliative care patients. A narrative literature review

Anderson Feijoo Jaramillo ^{1A}; Patricia Bonilla Sierra ^{2B}

¹ Carrera de Medicina, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador

² Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja Ecuador

Fecha recepción: 08-07-2024

Fecha aceptación: 10-07-2024

Fecha publicación: 15-08-2024

RESUMEN

La participación familiar en cuidados paliativos es central en la atención del paciente. Sin embargo, esta relación tiene factores clave que es preciso tener en cuenta: dignidad, respeto, intercambio de información, participación y colaboración. Deficiencias de comunicación en la familia afectan a los pacientes con necesidades paliativas, que padecen enfermedades crónicas, avanzadas o terminales y sus familias. La funcionalidad familiar está compuesta por dos elementos: cohesión y adaptabilidad, y mide el impacto que la enfermedad genera en cada uno de los miembros de la familia. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la influencia de la funcionalidad familiar en la comunicación y cómo esta afecta el desarrollo de la "conspiración del silencio" en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y con pronóstico de vida limitado, que reciben cuidados paliativos. Se realizó una revisión narrativa de los artículos de los últimos diez años. La estrategia de búsqueda incluyó los términos DeCS y MeSH: "cuidados paliativos"; "relaciones familiares"; "comunicación en salud"; "revelación de la verdad" y "actitud frente a la muerte", y sus sinónimos traducidos al inglés; la búsqueda se efectuó en las bases de datos de PubMed y BVS. Tras aplicar los criterios de selección, se tomaron en consideración siete artículos, se analizaron los resultados de los estudios y se llegó a la conclusión de que la dimensión más afectada en las familias es la comunicación, lo cual depende de varios factores: tipo de cuidador del paciente, habilidades de comunicación de los cuidadores o proveedores de salud, contexto socio-cultural, estado vital y edad del paciente. Por ende, una funcionalidad familiar alterada, que convive con deficiencias en la comunicación, genera aislamiento/soledad, vulnera la autonomía/independencia del paciente y desencadena la aparición de síntomas depresivos, y, a nivel familiar, puede conllevar un duelo complicado.

PALABRAS CLAVE:

Cuidados paliativos, funcionalidad familiar, comunicación en salud, conspiración del silencio, pacto del silencio, Relación médico-paciente.

ABSTRACT

Family involvement in palliative care is essential to patient care; however, this relationship has key factors to consider: dignity, respect, information exchange, participation, and collaboration. Commu-

A E-mail: atfeijoo@utpl.edu.ec

 ORCID iD: 0009-0000-9960-6704

B  ORCID iD: 0000-0003-4782-523X

nication deficiencies within the family affect patients with palliative needs suffering from chronic, advanced, or terminal illnesses and their families. Family functionality consists of two elements: cohesion and adaptability, and it measures the impact that the illness generates in each family member. The objective of this literature review was to analyze the influence of family functionality on communication and how this affects the development of the "conspiracy of silence" in patients with advanced chronic diseases and limited life expectancy receiving palliative care. A narrative review of articles from the last ten years was conducted. The search strategy included the DeCS and MeSH: terms: "palliative care"; "family relations"; "health communication", "revelation of truth" and "attitude towards death" and their synonyms translated into English, and searches were conducted in the PubMed and BVS databases. Seven articles were included after applying the selection criteria. The results of the studies were analyzed, and it was concluded that the most affected dimension in families is communication, which depends on various factors: the type of patient caregiver, the communication skills of caregivers or health providers, the sociocultural context, the patient's vital status, and age. Therefore, altered family functionality combined with communication deficiencies leads to: isolation/loneliness, undermines the patient's autonomy/independence, triggering the appearance of depressive symptoms, and at the family level, can lead to complicated grief.

KEYWORDS:

Palliative care, family functionality, health communication, conspiracy of silence, pact of silence, Doctor-patient relationship.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación surge de la necesidad actual de analizar la comunicación asertiva como un componente esencial de la funcionalidad familiar en el contexto de enfermedades crónicas, avanzadas o terminales. Nuestro objetivo fue determinar cómo el apego familiar influye en la comunicación de buenas y malas noticias sobre la enfermedad y cuáles son los factores que contribuyen a esta dinámica. Al identificar estos factores, podremos establecer estrategias que mitiguen las barreras comunicativas, y mejorar así la calidad de vida del paciente.

Esta investigación es particularmente relevante debido a la escasez de estudios que exploren esta relación desde la perspectiva familiar. La mayoría de las investigaciones actuales se centran en las barreras de comunicación desde la perspectiva de los profesionales de la salud, y dejan de lado la experiencia de las familias y los pacientes. Además, gran parte de estos estudios no han sido realizados en nuestro país, lo que subraya la importancia de abordar esta problemática en un contexto local para desarrollar soluciones efectivas y culturalmente adecuadas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuidados paliativos son el enfoque para mejorar la calidad de vida de los pacientes que se encuentran enfrentando una enfermedad potencialmente mortal y sus familias⁽¹⁾. De acuerdo con el Informe Anual de la Worldwide Hospice Palliative Care Alliance (WHP-CA), 2019-2020, a nivel mundial, aproximadamente 57 millones de personas requieren cuidados paliativos⁽²⁾. Este tipo de cuidados implica constante adaptación y cambios de rol familiar, lo que genera estrés por el continuo temor a la muerte e instaura sentimientos de tristeza que dificultan la dinámica familiar⁽²⁾.

Durante la atención paliativa, es común que el entorno familiar del paciente adopte comportamientos inadecuados en el manejo de la información sobre la enfermedad, lo cual puede representar un obstáculo significativo en la atención del paciente. Uno de estos comportamientos es la "conspiración del silencio", una deficiencia comunicativa que surge de un acuerdo implícito o explícito entre la familia, el entorno y/o los profesionales de la salud para modificar u omitir total o parcialmente la infor-

mación que se proporciona al paciente sobre su condición. De hecho, esta conducta afecta negativamente el manejo de la comunicación con el paciente, y complica su atención y bienestar⁽²⁾. Los motivos para ocultar información al paciente suelen ser producto de una reacción inicial de *shock*, fruto de ansiedad y temor a la muerte, así como la intención benevolente basada en evitar un daño añadido al sujeto por su reacción al conocer detalles de la enfermedad que padece⁽³⁾.

Cuando ocurre este tipo de fallos en la comunicación, la funcionalidad familiar suele verse afectada. Esta funcionalidad se refiere a la capacidad de la familia para mantener su estabilidad frente a cambios que impacten a los miembros del sistema familiar⁽⁴⁾. Es por esta razón que el funcionamiento familiar es un aspecto valorado como variable mediadora del impacto que la enfermedad genera en cada uno de los miembros de la familia⁽⁵⁾, porque, mientras más involucrada este la familia en el cuidado del paciente, más cambios se generarán en su dinámica habitual y más importante será valorar sus capacidades para trabajar como un sistema de apoyo para el paciente⁽⁶⁾.

Investigaciones han mostrado que el funcionamiento familiar deficiente está asociado con resultados nocivos⁽⁷⁾. La mala comunicación entre los familiares de un paciente paliativo puede desarrollar como consecuencia el aislamiento o insatisfacción con los cuidados recibidos del paciente, sentimientos de angustia en los familiares y la transgresión de la autonomía del paciente⁽⁸⁾.

Sin embargo, en la literatura actual todavía existen controversias sobre el manejo de la información en los pacientes en condiciones terminales o enfermedad avanzada, que reciben cuidados paliativos⁽⁹⁾. Algunos estudios indican que la mayoría de los profesionales sanitarios creen que los pacientes y sus cuidadores deben ser informados acerca del diagnóstico y pronóstico, pero es muy común que se oculte la información por temor a un impacto negativo en el paciente, incertidumbre acerca del pronóstico o por petición de los familiares del paciente⁽¹⁰⁾.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la influencia de la funcionalidad familiar en la comunicación y cómo esta afecta el desarrollo de la "conspiración del silencio" en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y con pronóstico de vida limitado, que reciben cuidados paliativos.

En resumen, la presente investigación pretende llenar un vacío significativo en la literatura existente, además de proporcionar una comprensión más profunda de cómo la comunicación asertiva y el apego familiar pueden influir en la experiencia de los pacientes con enfermedades crónicas, avanzadas o terminales. Al hacerlo, buscamos contribuir a la mejora de las prácticas comunicativas en el ámbito de los cuidados paliativos y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

MÉTODOLÓGIA

Esta revisión bibliográfica narrativa se diseñó para sintetizar y analizar la literatura existente sobre la implicación de la funcionalidad familiar en el desarrollo de la conspiración del silencio en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y con pro-

nóstico de vida limitado, que reciben cuidados paliativos. Para ello se utilizaron las bases de datos electrónicas PubMed y BVS; se aplicaron combinaciones de las siguientes palabras MeSH y DeCS y se amplió con otras palabras clave: pacto del silencio, conspiración del silencio, relación médico-paciente, enfermo terminal, final de la vida, cuidados paliativos, revelación de la verdad, comunicación en salud, barreras de comunicación, actitud frente a la muerte, acceso a la información, familia. Se incluyeron artículos originales tipo estudios observacionales o experimentales, publicados en los últimos diez años, en inglés y español, que abordaban el objetivo del estudio; es decir, la funcionalidad familiar y su impacto en la comunicación en el contexto de enfermedades crónicas avanzadas y cuidados paliativos, se excluyeron aquellos realizados en contextos no paliativos, los publicados en literatura gris y los que no se encontraron a texto completo. Además, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados y se descartaron aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Se obtuvo los artículos de texto completo de los estudios que pasaron el primer cribaje y se revisó la metodología, resultados y relevancia para la pregunta de investigación y su posible selección.

DIAGRAMA DE FLUJO

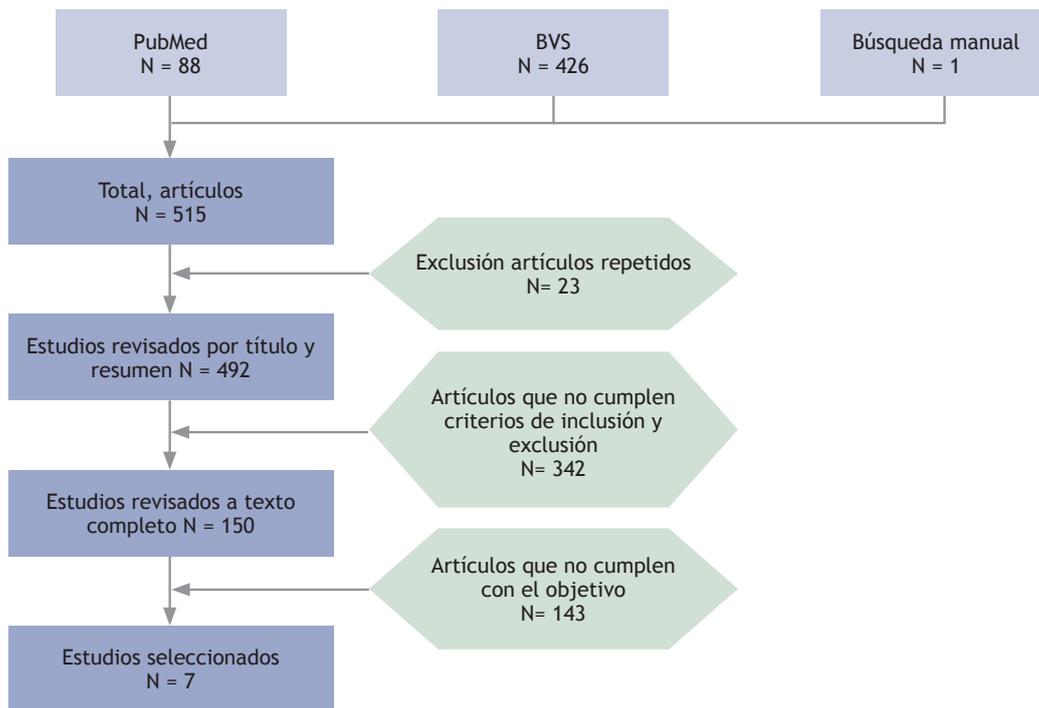


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios

RESULTADOS

Las investigaciones incluidas en esta revisión emplearon diversas herramientas para el estudio de la funcionalidad familiar, basadas en cohesión (proximidad entre los miembros de la familia), armonía (correspondencia en los intereses individuales y colectivos de la familia), comunicación, adaptabilidad, afectividad, rol familiar, permeabilidad (capacidad de compartir y receptor experiencias individuales y colectivas de la familia) y conformidad. De este modo, se definieron tres patrones de funcionalidad familiar: baja, intermedia/moderada y alta de acuerdo con la puntuación asignada por cada escala utilizada.

Tabla 1. Desarrollo de resultados

Autor	Título	País /año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Objetivo del estudio	Conclusiones	Enlace/ DOI/ Citado en Vancouver
Ruth Valle Ballesteros, Adriana Torres Navas, Fabián Cortés Muñoz y Lina M. Vargas Escobar	Funcionalidad familiar de pacientes dependientes con falla cardíaca	Colombia /2021	Estudio cuantitativo observacional de corte transversal	283 familias con integrante con falla cardíaca	Describir la funcionalidad familiar de pacientes dependientes con falla cardíaca y clase funcional II-C.	El estudio fue realizado en pacientes dependientes con falla cardíaca y sus familias. Utilizó la escala de evaluación de la funcionalidad familiar (ASF-E) de Friedman, y concluyó en que existió un porcentaje considerable (38%) de las familias que presentaron un bajo nivel de funcionamiento que afectaba el crecimiento familiar, y estaba causado por la ruptura de la comunicación que, además, afectaba la autonomía o independencia del paciente.	Valle-Ballesteros R, Torres-Navas A, Cortés-Muñoz F, Vargas-Escobar LM. Funcionalidad familiar de pacientes dependientes con falla cardíaca. Rev Colomb Cardiol 2022;28. https://doi.org/10.24875/rccar.m21000006 ⁽¹¹⁾ .
Estefany Acosta Zapata, Concepción López Ramón, María Evelin Martínez Cortés, Rosario Zapata, Vázquez	Funcionalidad familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama	México / 2017	Estudio descriptivo transversal de correlación	63 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama	Determinar la relación entre la funcionalidad familiar y las estrategias de afrontamiento en las pacientes con cáncer de mama.	Esta investigación, realizada en pacientes con cáncer de mama, evaluó la funcionalidad familiar y las estrategias de afrontamiento mediante el test de percepción del funcionamiento familiar (FF-SIL). Se concluyó que las pacientes tenían una percepción alterada de su realidad familiar, ya que la gran mayoría creía tener una familia funcional; sin embargo, el 46% de las familias evaluadas presentaban una funcionalidad moderada. En el 30% de las familias estudiadas, la dimensión más afectada fue la comunicación, tanto en familias con baja, intermedia/moderada y alta funcionalidad familiar. Esto se debió a la dificultad de hablar libremente sobre cualquier tema relacionado con la enfermedad, llegando incluso a decidir no comunicar a sus familiares que estaban enfermas. Esta alteración en la comunicación mostró una relación positiva con el afrontamiento negativo de la enfermedad. Además, se estableció que la funcionalidad familiar presentaba una estrecha relación con el afrontamiento activo de la enfermedad.	Acosta-Zapata E, López-Ramón C, Martínez-Cortés ME, Zapata-Vázquez R. Funcionalidad familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama. Horiz Sanit 2017;16:139. https://doi.org/10.19136/hs.a16n2.1629 ⁽¹²⁾ .
Tammy A. Schuler, Talia I. Zaidler, Yuelin Li, Melissa Masterson, Glynnis A. McDonnell, Shira Hichenberg, Rebecca Loeb, and David W. Kissane.	Perceived Family Functioning Predicts Baseline Psychosocial Characteristics in U.S. Participants of a Family Focused Grief Therapy Trial	Australia / 2017	Ensayo controlado aleatorizado	170 familias estadounidenses (620 personas) seleccionadas mediante detección de una población de cuidados paliativos	Determinar si la disfunción familiar confería niveles más altos de morbilidad psicosocial.	El estudio, llevado a cabo en pacientes con cáncer avanzado, clasificó a las familias en cuidados paliativos utilizando el índice de relaciones familiares (FRI) y encontró los siguientes patrones problemáticos: baja comunicación (30% de la población estudiada), integrantes no involucrados (50,5%) y familias conflictivas (18,7%). Todos estos patrones problemáticos afectaron negativamente el funcionamiento familiar, siendo más severo en: 1. Familias conflictivas. 2. Familias menos implicadas. 3. Familias con baja comunicación. No obstante, algunas familias inicialmente clasificadas con baja comunicación mostraron rápidas mejorías y un mejor trabajo en equipo después de una sola reunión familiar. También se evidenció una correlación entre los patrones problemáticos de relación familiar y la sintomatología depresiva. Se reportó que el 35,6% de los pacientes presentaron síntomas depresivos leves, moderados o severos en familias con baja comunicación. Además, estas familias mostraron menor cohesión familiar y un bajo nivel de expresividad de pensamientos y sentimientos en comparación con otros patrones problemáticos familiares.	Schuler TA, Zaidler TI, Li Y, Masterson M, McDonnell GA, Hichenberg S, et al. Perceived family functioning predicts baseline psychosocial characteristics in U.S. participants of a family focused grief therapy trial. J Pain Symptom Manage 2017;54:126-31. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.016 ⁽¹³⁾ .
Elaine Wittenberg, Haley Buller, Betty Ferrell, Marianna Koczywas, and Tami Borneman	Understanding family caregiver communication to provide family centered cancer care	E.E.U.U. /2017	Estudio de casos seleccionados de un estudio piloto destinado a evaluar viabilidad y utilidad del entrenamiento en comunicación para los cuidadores de pacientes con cáncer de pulmón.	20 cuidadores	Describir una tipología de comunicación del cuidador familiar y demostrar los retos de comunicación identificables entre cuatro tipos de cuidadores: gestor, portador, compañero y solitario.	Este estudio clasificó los tipos de cuidadores utilizando la herramienta Comunicación del Cuidador Familiar (FCCT), que mide la conversación familiar y la conformidad, clasificando a los cuidadores en gerente, portador, compañero o solitario. Además, crearon una herramienta para medir la confianza informada por los cuidadores con el paciente, los miembros de la familia y los proveedores de atención médica. Se concluyó lo siguiente: Los cuidadores de tipo gerente y portador reportaron tener dificultades para comunicarse con el paciente debido a una alta conformidad familiar, ya que estos tipos de cuidadores tienden a intentar salvaguardar al paciente impidiéndole el acceso a la información sobre su enfermedad y su pronóstico. Por otro lado, los cuidadores tipo solitario (baja conformidad) muestran un vínculo que favorece la comunicación con el paciente, facilitando el otorgamiento de información sobre la enfermedad y las decisiones del tratamiento. A pesar de ello, y de sostener escasa conversación con otros miembros de la familia, este tipo de cuidadores manifestaron dificultad para entender a los proveedores de atención médica, lo que redujo su confianza en la comunicación.	Wittenberg E, Buller H, Ferrell B, Koczywas M, Borneman T. Understanding family caregiver communication to provide family-centered cancer care. Semin Oncol Nurs 2017;33:507-16. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.09.001 ⁽¹⁴⁾ .

Cristina Lope Mateo y José Luis Díaz Agea	El pacto de silencio en el final de la vida. Un análisis cualitativo sobre la perspectiva de los implicados en el fenómeno	España/ 2018	Estudio exploratorio con metodología cualitativa	Dos grupos focales de profesionales y un grupo focal de familiares de enfermos terminales	Analizar y profundizar en la comprensión del fenómeno del pacto de silencio en el final de la vida a través de las perspectivas de todos los implicados (paciente, familiares y profesionales).	El estudio indagó las dimensiones familiares de comunicación, manejo de información, dificultades de relacionamiento, estrategias de afrontamiento de la enfermedad y la relación según el entorno. Al explorar como se manejaba la información sobre la enfermedad, encontró que los familiares sentían la necesidad de condicionar la comunicación con el paciente por factores, como el momento de la vida del paciente donde aparece la enfermedad y la edad del enfermo. Además, para los familiares el hablar sobre la muerte o el utilizar términos como “cáncer” al momento de las conversaciones con sus familiares enfermos eran consideradas “tabú”. Por otro lado, en la población estudiada existió un caso de conspiración del silencio adaptativa, es decir, la paciente solicitó no recibir toda la información de su enfermedad y sus familiares respetaron su decisión en un acto de compasión y empatía por el paciente. Además, los pacientes pusieron en manifiesto su perspectiva mencionando lo siguiente: aunque inicialmente hablar de su enfermedad los entristecía, con el pasar del tiempo también les ayudada a expresar sus miedos y de cierta manera sentirse un poco más tranquilos, para resolver aquellas cuestiones pendientes en su vida.	Lope Mateo C, Díaz Agea JL. El pacto de silencio en el final de la vida. Un análisis cualitativo sobre la perspectiva de los implicados en el fenómeno. <i>Med Paliativa</i> 2019;26. https://doi.org/10.20986/medpal.2019.1049/2019(15) .
Marina J. Macchi, Marisa del Valle Pérez, Juan Pedro Alonso	Planificación de los cuidados en el final de la vida. Perspectivas de profesionales de oncología y cuidados paliativos	Argentina/ 2020	Estudio metodológico cualitativo basado en entrevistas semi-estructuradas	31	Describir y analizar la perspectiva de profesionales de oncología y de cuidados paliativos de Argentina sobre la planificación anticipada de los cuidados en el final de la vida de pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas, explorando las dificultades para la participación de los y las pacientes en los procesos de toma de decisiones y en los procesos de consentimiento informado.	La falta de herramientas comunicativas para hablar con los pacientes; el ocultamiento de información sobre el diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad; la falta de coordinación entre los equipos que siguen a pacientes con enfermedades avanzadas, y la resistencia de familiares y pacientes, limitaron significativamente los márgenes de decisión y el consentimiento informado de los pacientes.	Macchi MJ, Pérez M del V, Alonso JP. Planificación de los cuidados en el final de la vida. <i>Perspectivas de profesionales de oncología y cuidados paliativos</i> . <i>Sex Salud Soc (Rio J)</i> 2020;218-36. https://doi.org/10.1590/1984-6487.sess.2020.35.11.a(16) .
Carlos Bermejo, Marta Villaceros, Rosa Carabias, Ezequiel Sánchez y Belén Díaz Albo	Conspiración del silencio en familiares y pacientes al final de la vida ingresados en una unidad de cuidados paliativos: nivel de información y actitudes observadas	España, /2013	Estudio observacional descriptivo y longitudinal	59	Determinar el grado de conocimiento que tienen pacientes y familiares sobre diagnóstico y pronóstico de la enfermedad terminal al ingreso y al alta, las actitudes de pacientes familiares y profesionales en torno al proceso y, con ello, cuantificar la existencia de conspiración del silencio en una unidad de cuidados paliativos.	El estudio realizado en pacientes de una unidad de cuidados paliativos encontró que la conspiración del silencio adaptativa, es decir, el rechazo por parte del enfermo a saber sobre su enfermedad, limita el avance de su propio proceso. Además, reveló la existencia de una relación entre el tipo de cuidador principal y la información que recibe el paciente, ya que aquellos pacientes que mejor evolucionaban respecto al conocimiento de la enfermedad, eran pacientes que tenían como cuidador principal a su esposo/compañero, mientras que los que no avanzaban mucho estaban acompañados a partes iguales por esposo/compañero e hijos. Se concluyó que la implicación de la función familiar en el proceso de la enfermedad depende del tipo de cuidador, ya que quienes más promovieron la conspiración del silencio en la población estudiada, fueron los hijos u otros familiares distintos a los esposos/conyuges/compañeros.	Bermejo JC, Villaceros M, Carabias R, Sánchez E, Díaz-Albo B. Conspiración del silencio en familiares y pacientes al final de la vida ingresados en una unidad de cuidados paliativos: nivel de información y actitudes observadas. <i>Med Paliativa</i> 2013;20:49-59. https://doi.org/10.1016/j.medipa.2012.07.002(17) .

Nota. Tabla de extracción de datos.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar la influencia de la funcionalidad familiar en la comunicación y cómo esta afecta el desarrollo de la “conspiración del silencio” en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y con pronóstico de vida limitado que reciben cuidados paliativos.

Es esencial recordar que la familia actúa como el primer nivel de atención para un paciente, una responsabilidad que se vuelve aún más crucial para aquellos que padecen una enfermedad terminal o crónica. Los estudios respaldan esta afirmación y destacan la importancia del papel de la familia ^(11,12,13,14,15,16,17). La investigación evidenció que las enfermedades alteran la dinámica familiar, y es en este contexto donde la familia debe operar como una fuente vital de apoyo psicológico, emocional y social para proteger a los pacientes ^(11,12,13,14,15).

Esta revisión mostró que la comunicación fue una de las dimensiones de la funcionalidad familiar más afectadas durante el proceso de la enfermedad ^(16,18). Aunque se mantuvieron buenos niveles en el mantenimiento y cambio de roles y dinámica familiar, una comunicación deficiente socavó el crecimiento familiar, vulneró la autonomía del paciente —como ocurre en el pacto del silencio— y afectó negativamente la unidad familiar. La alteración de la comunicación fue un hallazgo recurrente en varios estudios seleccionados en esta revisión, en los que se subrayó su impacto crítico en las familias de pacientes con enfermedades terminales o crónicas avanzadas ^(12,13,15).

Los resultados de esta revisión destacaron la necesidad de fortalecer la comunicación dentro de las familias para mejorar el apoyo y la calidad de vida de los pacientes. Las intervenciones que mejoren las habilidades comunicativas familiares podrían ser clave para mitigar el desarrollo de la "conspiración del silencio" y fomentar un entorno más abierto y de apoyo durante los cuidados paliativos.

Tipos de cuidadores

Se clasificó a los cuidadores de acuerdo a la forma en la que enfrentaron la enfermedad de su familiar, tomando como referencia el grado de conversación y conformidad familiar, y se los catalogó de la siguiente manera:

Tipo gerente: actuaron como tomadores independientes de las decisiones de la familia y tenían cierta inclinación por escudar al paciente de una posible repercusión en su salud mental, psicológica y emocional, impidiéndole el acceso a la información sobre su enfermedad.

Tipo portador: evitaban hablar sobre el cuidado con la familia, eran cuidadores que también reportaban dificultades para comunicarse con los pacientes.

Tipo solitario: mostraban un vínculo que favorecía la comunicación con el paciente, le facilitaban información sobre la enfermedad y las decisiones sobre su tratamiento ⁽¹⁴⁾.

Esposo/compañero/pareja/cónyuge: Se encontró que la relación del cuidador principal con el paciente tenía una estrecha relación con un mejor avance en el proceso de comunicación, toma de decisiones y afrontamiento de la enfermedad. Los pacientes con mejor evolución tenían como cuidador principal a su esposo, compañero o pareja, mientras que aquellos que no avanzaron de forma adecuada estaban acompañados por igual por varios miembros de la familia. Las investigaciones reflejaron que los pacientes con pareja afrontaron mejor su patología en comparación con aquellos que no contaban con una pareja ^(12,17).

Estrategias de afrontamiento de la enfermedad

Al cuestionarse cómo es que esta disrupción en la comunicación entre la familia y el paciente afectaban en el cuidado y calidad de vida del enfermo, se observó que una mala comunicación familiar presentó una relación positiva con el afrontamiento negativo, es decir, existieron comportamientos, como evasión o negación de los problemas y retirada social por parte de los

familiares o inclusive el propio paciente. Además, los pacientes informaron un porcentaje significativo de sintomatología depresiva leve, moderada o severa. Enfrentar una enfermedad crónica o terminal generó en la familia un bajo nivel de funcionamiento, el cual tenía estrecha relación con la claudicación y las crisis familiares, lo que desencadenó una importante repercusión en los cuidados del paciente, con consecuencias graves, como el duelo complicado para la familia ^(11, 12,13, 15).

Perspectiva de los pacientes

El testimonio de los pacientes que tuvieron la oportunidad de expresarse deliberadamente sobre su enfermedad y conservar su autonomía reveló que, aunque hablar de su enfermedad inicialmente los entristecía, a la larga les ayudaba a expresar sus miedos, despejar sus dudas e incertidumbres y, de cierta manera, sentirse un poco más tranquilos. Esto les permitía resolver cuestiones pendientes en su vida, disminuir a su vez la carga emocional de su familia y generar un entorno más armónico entre el paciente y sus seres queridos ^(14,15).

Una limitación significativa de esta revisión fue el reducido número de estudios relevantes encontrados. Esta escasez de literatura podría deberse a la falta de investigaciones específicas sobre la relación entre la funcionalidad familiar y la comunicación en el contexto de cuidados paliativos, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas. La heterogeneidad de los estudios en términos de diseño, población y contexto cultural podría haber afectado la consistencia de los resultados y dificultar la comparación directa entre ellos. Por otra parte, el posible sesgo de publicación podría haber restringido la amplitud de la evidencia disponible y afectar la comprensión completa de la problemática.

La revisión se centró en artículos publicados en inglés y español, lo que podría haber excluido investigaciones relevantes en otros idiomas. A pesar de estas limitaciones, este análisis proporcionó una visión valiosa sobre la importancia de la comunicación dentro de las familias de pacientes en cuidados paliativos, y destacó la necesidad de futuras investigaciones que aborden estas áreas críticas con mayor profundidad y diversidad.

CONCLUSIONES

El presente estudio revela que la comunicación es la dimensión más afectada en la funcionalidad de las familias de pacientes que reciben cuidados paliativos, independientemente de su nivel de funcionamiento familiar (alto, intermedio o bajo). Los allegados encuentran difícil hablar libremente sobre cualquier aspecto relacionado con la enfermedad, ya sea para compartir buenas o malas noticias. Este fenómeno es especialmente notable en la "conspiración o pacto del silencio", donde se oculta información al paciente.

Un bajo nivel de funcionalidad familiar, combinado con deficiencias en la comunicación, como la conspiración o pacto del silencio, puede llevar a aislamiento y soledad, vulnerar la autonomía e independencia del paciente, impedir su participación en el proceso de su enfermedad y dificultar la comprensión de

su estado de salud. Esto puede desencadenar síntomas depresivos y llevar a un duelo complicado a nivel familiar.

La implicación de la funcionalidad familiar en la conspiración del silencio depende de varios factores, como el tipo de cuidador, las habilidades de comunicación de los familiares, cuidadores y personal de salud, el contexto sociocultural y la edad del paciente.

Las enfermedades crónicas (avanzadas o terminales) requieren un afrontamiento activo para reducir la tensión asociada y favorecer el bienestar psicológico y emocional del enfermo. Sin

embargo, cuando el proceso de comunicación se interrumpe, como sucede en familias con una funcionalidad afectada por fallos en la comunicación y la conspiración del silencio, se fomenta un afrontamiento pasivo. Esto entorpece el cuidado del paciente, deteriora la calidad de vida, acelera el progreso de la enfermedad y provoca conductas de evasión, negación de los problemas y retirada social por parte de los familiares.

Estas conclusiones subrayan la necesidad de mejorar la comunicación dentro de las familias de pacientes que se encuentran en cuidados paliativos, promoviendo un entorno más abierto y de apoyo para optimizar el bienestar y la calidad de vida, tanto del paciente como de sus seres queridos.

REFERENCIAS

1. Cuidados paliativos en las Américas. Paho.org [Internet]. s/f. Disponible en <https://www.paho.org/es/historias/cuidados-paliativos-americas>.
2. Worldwide Hospice Palliative Care Alliance (WHPCA). Global Atlas of Palliative Care. Londres: 2020. Disponible en [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/csy/palliative-care/whpca_global_atlas_p5_digital_final.pdf?sfvrsn=1b54423a_](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/csy/palliative-care/whpca_global_atlas_p5_digital_final.pdf?sfvrsn=1b54423a_)
3. Bonilla P. Cuidados paliativos en Latinoamérica. *Rev Nutr Clin Metab* 2021;4:4-13. <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n2.226>.
4. Vallejo Martínez M, Lino N, Quinto R. Estudio de Pertinencia de los Cuidados Paliativos en Ecuador. *Rev Oncol Ecu* 2017;238-52. <https://doi.org/10.33821/241>.
5. Comisión Nacional de Bioética en Salud - MSP. Informe Anual 2017 [Internet]. Disponible en <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/03/INFORME-CNBS-2017.pdf>
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Cuidados paliativos, Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2014. Disponible en https://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/GPC_guias_practica_clinica_msp/gpc_cuidados_paliativos_completa_2014.pdf
7. Pastrana T, Lima D, Sánchez-Cárdenas L, Van Steijn M, Garralda D, Pons E, et al. Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica 2020. Houston: IAHP Press; 2021.
8. German Guideline Program in Oncology (GGPO). Extended S3 Guideline: Palliative Care for Patients with Incurable Cancer. Short version 2.2 - September 2020. AWMF- [Internet]. Disponible en https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/GGPO_Palliative_Care_ShortVersion_2.2.pdf
9. Baque Hidalgo JE, Vallejo Martínez M. La Comunicación en la Relación Médico-Paciente-Familia en Cuidados Paliativos. *Oncol (Guayaquil)* 2019;29:199-209. <https://doi.org/10.33821/449>.
10. Korfage IJ, Carreras G, Arnfeldt Christensen CM, Billekens P, Bramley L, Briggs L, et al. Advance care planning in patients with advanced cancer: A 6-country, cluster-randomised clinical trial. *PLoS Med* 2020;17:e1003422. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003422>.
11. Valle-Ballesteros R, Torres-Navas A, Cortés-Muñoz F, Vargas-Escobar LM. Funcionalidad familiar de pacientes dependientes con falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2022;28. <https://doi.org/10.24875/rccar.m21000006>.
12. Acosta-Zapata E, López-Ramón C, Martínez-Cortés ME, Zapata-Vázquez R. Funcionalidad familiar y estrategias de afrontamiento en pacientes con cáncer de mama. *Horiz Sanit* 2017;16:139. <https://doi.org/10.19136/hs.a16n2.1629>.
13. Schuler TA, Zaider TI, Li Y, Masterson M, McDonnell GA, Hichenberg S, et al. Perceived family functioning predicts baseline psychosocial characteristics in U.S. participants of a family focused grief therapy trial. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:126-31. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.016>.

14. Wittenberg E, Buller H, Ferrell B, Koczywas M, Borneman T. Understanding family caregiver communication to provide family-centered cancer care. *Semin Oncol Nurs* 2017;33:507-16. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.09.001>.
15. Lope Mateo C, Díaz Agea JL. El pacto de silencio en el final de la vida. Un análisis cualitativo sobre la perspectiva de los implicados en el fenómeno. *Med Paliativa* 2019;26. <https://doi.org/10.20986/medpal.2019.1049/2019>.
16. Macchi MJ, Pérez M del V, Alonso JP. Planificación de los cuidados en el final de la vida. Perspectivas de profesionales de oncología y cuidados paliativos. *Sex Salud Soc (Rio J)* 2020:218-36. <https://doi.org/10.1590/1984-6487.sess.2020.35.11.a>.
17. Bermejo JC, Villacieros M, Carabias R, Sánchez E, Díaz-Albo B. Conspiración del silencio en familiares y pacientes al final de la vida ingresados en una unidad de cuidados paliativos: nivel de información y actitudes observadas. *Med Paliativa* 2013;20:49-59. <https://doi.org/10.1016/j.medipa.2012.07.002>.
18. Ibañez-Masero O, Carmona-Rega IM, Ruiz-Fernández MD, Ortiz-Amo R, Cabrera-Troya J, Ortega-Galán ÁM. Communicating health information at the end of life: The caregivers' perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2469. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142469>.
19. Brent L, Santy-Tomlinson J, Hertz K. Family partnerships, palliative care and end of life. *Perspectives in Nursing Management and Care for Older Adults*, Cham: Springer International Publishing; 2018, p. 137-45.
20. Da Cruz Matos J, Da Silva Borges M. The family as a member of palliative care assistance. *Rev Enferm UFPE On Line* 2018;12:2399. <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v12i9a234575p2399-2406-2018>.

Como citar el presente artículo:

Feijóo A, Bonilla P. Relación de la funcionalidad familiar en la comunicación de hogares con pacientes en cuidados paliativos. Una revisión bibliográfica narrativa. *Revisión bibliográfica. Indexia*. Agosto 2024.

Revisión bibliográfica



La medicina de precisión: Estado actual, aplicaciones y desafíos

Precision medicine: Current status, applications and challenges

César Paz-y-Miño¹

¹ Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador

Fecha recepción: 05-07-2024

Fecha aceptación: 25-07-2024

Fecha publicación: 15-08-2024

RESUMEN

El presente artículo explora la medicina de precisión, también conocida como medicina personalizada, que es un enfoque revolucionario en la atención médica, puesto que, en lugar de un enfoque general, este modelo reconoce la singularidad de cada persona y busca tratamientos y estrategias de prevención personalizadas. De este modo, la medicina de precisión se fundamenta en tres puntos clave: A) Individualización, el uso de biomarcadores, la prevención de enfermedades, la colaboración multidisciplinaria y la toma de decisiones basadas en evidencia. B) Secuenciación del genoma, las tecnologías ómicas (transcriptómica, proteómica, metabolómica) y la bioinformática analizada por *big data*. C) Aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias, selección de medicamentos, prevención de enfermedades y terapia génica. Además, se destaca su uso en oncología, enfermedades comunes, neurológicas, psiquiátricas e infecciosas y se presentan ejemplos de fármacos personalizados utilizados en diversas especialidades médicas. También se hace un análisis de la situación en América Latina y se menciona la implementación de iniciativas de medicina personalizada en Brasil, Argentina, México y Chile. En Ecuador, la falta de desarrollo en este campo limita la implementación de la medicina de precisión. Asimismo, se tratan los desafíos para países con economías débiles, incluyendo la falta de acceso a tecnologías genómicas, recursos financieros, capacitación especializada e infraestructura de salud y, finalmente, se abordan algunos retos éticos y legales, incluyendo la privacidad de los datos genéticos y el impacto en la atención médica.

PALABRAS CLAVE:

Medicina personalizada, avances tecnológicos, terapias dirigidas, genómica, ciencias ómicas

ABSTRACT

This review article explores precision medicine, also known as personalized medicine, as a revolutionary approach to healthcare. Instead of a general approach, this model recognizes the uniqueness of each individual and seeks personalized treatments and prevention strategies. Precision medicine is based on key points: A) Individualization, the use of biomarkers, disease prevention, multidisciplinary collaboration, and evidence-based decision-making. B) Genome sequencing, omics technologies (transcriptomics, proteomics, metabolomics) and bioinformatics analyzed by big data drive it. C) Applications in the diagnosis and treatment of hereditary diseases, drug selection, disease prevention, and gene therapy. Its use in oncology, common diseases, neurological, psychiatric, and infectious diseases is highlighted. Additionally, examples of personalized drugs used in various medical specialties are presented. An analysis of the situation in Latin America is made. It mentions the implementation of personalized medicine initiatives in Brazil, Argentina, Mexico, and Chile. In Ecuador, the lack of development in this field limits the implementation of precision medicine. Challenges for countries

KEYWORDS:

Personalized medicine, technological advancements, targeted therapies, genomics, omics sciences

¹ E-mail: genetica_medica@cesarpazymino.com

 ORCID iD: 0000-0002-6693-7344

with weak economies are addressed, including lack of access to genomic technologies, financial resources, specialized training, and health infrastructure. Finally, some ethical and legal challenges are addressed, including the privacy of genetic data and the impact on healthcare.

INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión, también conocida como medicina personalizada, representa un cambio fundamental en la forma en que abordamos la salud. En lugar de adoptar un enfoque general, este nuevo modelo reconoce que cada persona es única y, por lo tanto, requiere una combinación de tratamiento y prevención para lograr resultados de salud óptimos. Para concretar esta visión, es indispensable un cambio en la estructura asistencial, lo que implica pasar de una atención exclusivamente general del paciente a la consideración de sus componentes genéticos y poblacionales, lo que desembocará en una atención genéticamente orientada y particularizada ¹.

Los avances en genómica, bioinformática y análisis de *big data* han impulsado el desarrollo de la medicina de precisión, proporcionando herramientas más sofisticadas para comprender la variación individual y la étnica a nivel molecular, genético, clínico, epigenético y ambiental ². Al identificar biomarcadores y patrones genéticos que predicen la susceptibilidad a las enfermedades y la respuesta al tratamiento, se pueden hacer intervenciones más efectivas y personalizadas.

En la medicina tradicional, se infiere que, si el paciente puede tener un beneficio esperado con determinados tratamientos, sin que el daño esperado sea superior al riesgo aceptado, puede optarse por el tratamiento de mayor efectividad, mientras que la medicina de precisión pretende identificar los riesgos y minimizarlos para buscar el mejor tratamiento específico y personalizado. Si bien la medicina tradicional también se ocupa de la prevención de enfermedades, la medicina de precisión, al tener una mejor comprensión de los factores de riesgo individuales (genéticos y genómicos individuales y poblacionales), puede implementar mejores estrategias de prevención, como cambios en el estilo de vida o intervenciones médicas específicas³. Esto no solo mejora la salud individual, sino que también reduce los costos a largo plazo para el sistema de salud.

En este artículo se discuten los principios fundamentales de la medicina de precisión, los avances tecnológicos que la respaldan, sus aplicaciones en diversas prácticas de salud y los desafíos que deben enfrentarse para lograr una implementación generalizada. Además, se analiza el impacto potencial de este enfoque revolucionario en la práctica clínica, la salud pública y el futuro de la atención médica en todo el mundo, en América Latina y en Ecuador. También se pretende reforzar la importancia del genetista especializado cuyo rol, innegablemente, se ha ido expandiendo a todas las áreas biomédicas, así garantiza que los nuevos descubrimientos se apliquen al cuidado del paciente, evitando diagnósticos y tratamientos inapropiados.

Claves para un tratamiento adecuado personalizado

La medicina de precisión tiene una serie de condiciones y prin-

cipios que deben considerarse para su éxito y difusión; entre estos están los siguientes:

Enfoque personalizado: Reconocer que la condición de cada persona, los factores de riesgo ambientales y su estilo de vida son únicos. Por lo tanto, el tratamiento y la prevención deben adaptarse a estas condiciones individuales ⁴.

Uso de biomarcadores: Identificar y utilizar biomarcadores como expresión genética o patrones del metabolismo para comprender mejor la susceptibilidad de un individuo a la enfermedad y la respuesta al tratamiento ⁵.

Prevención de enfermedades: Prevenir mediante la identificación temprana de factores de riesgo y la implementación de estrategias de intervención personal ⁶.

Colaboración multidisciplinaria: Involucrar a expertos de diversos campos, como la genética, la biología molecular, la epidemiología, la práctica clínica y la informática, para desarrollar enfoques de salud más eficaces ⁷.

Toma de decisiones basada en evidencia: Hacer uso de evidencia y datos científicos confiables para informar decisiones clínicas y optimizar los resultados de salud ⁸.

Estos principios se basan en una mejor comprensión de las diferencias biológicas, genéticas y de género y el uso de herramientas tecnológicas avanzadas para trasladar este conocimiento a prácticas de salud personalizadas.

Avances tecnológicos que impulsan la medicina de precisión

Secuenciación del genoma y análisis genético: La secuenciación del genoma humano se logró por primera vez en 2003 y es un hito en el desarrollo de la medicina de precisión ⁹. Esta tecnología permite a investigadores y médicos identificar genes asociados con diversas enfermedades y la respuesta a los fármacos ¹⁰. Además, el costo y la velocidad de la secuenciación del genoma han aumentado significativamente, lo que hace que esta herramienta sea más accesible para el uso clínico ¹¹.

Además de la secuenciación del genoma completo, el análisis de regiones específicas del genoma, como el exoma (la parte del genoma que codifica proteínas) y el genoma mitocondrial, también es clave para identificar genes asociados con enfermedades hereditarias y comportamiento farmacológico, en lo que se conoce como farmacogenómica ^{12, 13}.

Tecnologías ómicas: Aparte de la codificación de genes, otras tecnologías ómicas como la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, desempeñan un papel importante en la medici-

na de precisión ¹⁴. Estos métodos permiten examinar patrones de expresión genética, abundancia de proteínas y firmas metabólicas para comprender mejor los procesos biológicos en la salud y la enfermedad ¹⁵. La integración de datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos (los llamados "ómnicos") permite identificar biomarcadores y desarrollar modelos más precisos para detectar, diagnosticar y tratar la enfermedad ^{16, 17}.

Bioinformática y Big Data: El rápido crecimiento de los datos genómicos y otros datos biológicos ha creado la necesidad de aumentar el análisis inteligente de datos o la bioinformática como herramientas de análisis del *big data* ¹⁸. Estas herramientas pueden integrar y analizar grandes cantidades de datos heterogéneos para extraer información importante y generar nuevos conocimientos ¹⁹. Tecnologías como el aprendizaje automático y la inteligencia artificial se han vuelto muy útiles en la medicina real porque pueden identificar patrones complejos en los datos y predecir resultados clínicos con mayor precisión ²¹.

Tecnología de seguimiento y seguimiento: el desarrollo de tecnologías de seguimiento y seguimiento, como dispositivos portátiles, sensores y aplicaciones móviles, ha aumentado la capacidad de recopilar y analizar datos personales y de salud ²². La información recogida se puede combinar con datos genómicos y clínicos para obtener una mejor imagen del estado de salud de cada individuo y desarrollar intervenciones más efectivas ²³. Además, esta tecnología permite un seguimiento continuo e involucra a los pacientes para que participen en su propia atención médica, mejorando así los resultados y el cumplimiento del tratamiento ²⁴.

Medicina de precisión en América Latina

América Latina ha aumentado sus fortalezas económicas, lo que le ha permitido un crecimiento sostenido de la sociedad, de la concienciación de derechos y las demandas de mejor salud y servicios. El cambio paralelo en la estructura demográfica de la población, con un aumento de la esperanza de vida y la aparición de enfermedades crónicas, ha motivado a los sistemas de salud a realizar esfuerzos, no siempre suficientes, para satisfacer dichas necesidades. Dichos cambios en América Latina han transcurrido en concordancia con las exigencias mundiales y con el rápido avance de la tecnología, la informática y la comunicación, así como con la evolución constante de las investigaciones en el campo biomédico, hechos que han alterado la manera de concebir el proceso de salud y enfermedad, así como la aplicación de la nueva visión de la medicina de precisión. En América Latina, algunos países han implementado medidas y programas relacionados con una medicina personalizada ²⁰, tales como:

Brasil: El Instituto Nacional del Cáncer de Brasil (INCA) es muy activo en medicina y en proyectos como el llamado Genoma del Cáncer Brasileño, que tiene como objetivo analizar la información genética de diferentes tipos de cáncer en la población brasileña ²⁰.

Argentina: El Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Argentina apoya la creación del Centro Argentino de Medicina de Precisión (CAMEPre), que se enfoca en el uso de diversos in-

dicadores y de la biología, en el tratamiento de enfermedades crónicas y raras ²¹.

México: El Instituto Nacional de Medicina Genómica de México (INMEGEN) está comprometido con la implementación de la medicina de precisión a través de proyectos que incluyen el Consorcio de Medicina Genómica de México, que tiene como objetivo desarrollar información genética para mejorar el diagnóstico y el tratamiento ²².

Chile: El Instituto Chileno de Salud Pública ha participado en proyectos internacionales de medicina de precisión, como el Proyecto Genoma Humano, con el objetivo de adaptar estos avances a las necesidades de la población chilena ²³.

En **Ecuador**, lastimosamente, en los últimos 30 años, no se ha logrado desarrollar condiciones para crear un programa de medicina de precisión. Muchos genetistas y centros genéticos se concentran en la investigación de genes específicos, pero no están apuntando a encontrar variantes para uso médico individualizado. Sin embargo, las pruebas realizadas, en su mayor parte en el extranjero, ya que la tecnología ecuatoriana es insuficiente y cara, podrían condensarse en registros nacionales de variantes y sus comportamientos, y arrojar datos interesantes de uso social y de salud pública. A medida que avanza la investigación y continúa la demanda de terapias más precisas, se verá con más fuerza la necesidad de convertir la visión de la medicina personalizada en una parte efectiva y eficiente de la atención médica a futuro ²⁴.

Desafíos para los países de economías débiles que apuntan a implementar la medicina de precisión

Países de economías débiles se enfrentan a limitaciones en el acceso a tecnologías genómicas, lo que dificulta dar diagnósticos y tratamientos personalizados basados en la información genética de los pacientes. Además, estas economías enfrentan barreras financieras y presupuestarias que traban la inversión en el desarrollo de la genómica y su implementación en la práctica clínica, aparte de que existen deficiencias en la capacitación y educación especializada en genómica, lo que limita la formación de profesionales de la salud en este campo. Por último, la infraestructura de salud en estos países es deficiente, lo que impide la implementación efectiva de la medicina de precisión basada en la genómica ^{19, 24-26}.

La solución parte de revertir esta realidad, esto es, mejorar la formación dotando a los profesionales de nuevas habilidades y competencias y creando redes y colaboraciones nacionales e internacionales; diseñar políticas y programas con financiamientos adecuados, y, elevar la inversión en investigación y desarrollo, así como en infraestructura de salud.

Aplicación de la medicina de precisión en diversas actividades de salud

La medicina perfecta cambia todos los ámbitos de la salud, desde la prevención hasta el tratamiento de las enfermedades. Hay cuatro puntos clave de la aplicación de la medicina de precisión

^{16-19, 25}: a) Diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias. b) Selección de medicamentos. c) Prevención de enfermedades. d) Terapia genética

La medicina de precisión es pionera en el campo de la oncología. El uso de genética y biomarcadores para guiar el tratamiento del cáncer ha tenido mucho éxito. Por ejemplo, la identificación de mutaciones en genes, como EGFR, BRAF y HER2, ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas que mejoran significativamente la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad ^{26, 27}. Por otra parte, la medicina personalizada ayuda a la detección temprana del cáncer al identificar marcadores genéticos y moleculares asociados con un mayor riesgo de padecerlo ²⁸. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias de detección y prevención y al uso de perfiles genéticos para predecir la respuesta al tratamiento y ajustar las dosis ^{10, 15}.

En enfermedades comunes, apoya la detección temprana de enfermedades con origen genético, como la hipertensión, la dislipidemia y la enfermedad coronaria ⁵⁻¹⁴, lo que respalda la selección de fármacos y dosis óptimas en función de las características genéticas individuales, y el desarrollo de biomarcadores para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento ²⁸.

En enfermedades neurológicas y psiquiátricas, la medicina de precisión refuerza la identificación de genes asociados a enfermedades, como el Alzheimer, el Parkinson, la esquizofrenia y la

depresión ¹⁰⁻¹⁵ y ayuda a seleccionar fármacos en función del perfil clínico y farmacogenómico del paciente al ajustar las dosis.

Frente a enfermedades infecciosas, el apoyo personalizado oportuno es esencial para identificar los factores genéticos que influyen en la susceptibilidad y la gravedad de estas enfermedades, y para optimizar el tratamiento con antibióticos en función del perfil genético y el microbioma del paciente, así como para el desarrollo de vacunas ^{27, 28}.

En farmacogenómica, se utiliza para seleccionar fármacos y ajustar dosis en función del perfil genético de una persona con el fin de evitar efectos secundarios y aumentar la eficacia ¹³⁻¹⁶, y también se centra en el desarrollo de pruebas genéticas para predecir la respuesta a la terapia farmacológica.

En el campo de la medicina preventiva, existe la necesidad de identificar factores genéticos de enfermedades comunes y desarrollar estrategias de prevención personales ¹⁻¹⁴ e implementar programas de detección temprana y programas de detección basados en información personal ^{1-14, 26-28}.

La medicina de precisión tiene el potencial de cambiar la salud al proporcionar métodos personalizados y eficaces para prevenir, diagnosticar y tratar diversas enfermedades ¹⁻¹⁴. Un ejemplo de aplicación de la medicina personalizada se expone en la siguiente tabla:

Tabla 1. Ejemplo de la aplicación de la medicina de precisión, que parte del estudio de genes, los desencadenantes, las variaciones individuales del ADN y los fármacos específicos.

ESTUDIO DE GENES INDIVIDUALES	FACTORES DESENCADENANTES	CAMBIOS INDIVIDUALES DEL ADN	APLICACIÓN DE FÁRMACOS
Genes de predisposición a la leucemia: genes llamados BCR y ABL. Todas las personas los tenemos, pero solo en algunas se alteran y enferman.	Ambiente desfavorable: infecciones virales, exposición a químicos, pesticidas, radiaciones y desajuste de los genes de predisposición. Se cambia la lectura de los genes.	Mutación de los genes de leucemia: inician la producción de la proteína alterada P-210, y el apareamiento de síntomas de la enfermedad.	Diseño y producción de fármaco específico (llamado imatinib): ataque directo a la proteína alterada "P-210", resultando en la curación de la leucemia. En 70 a 90% de enfermos.

Usos concretos de fármacos personalizados

En la actualidad, se han desarrollado algunos fármacos con la visión de la medicina personalizada y han abarcado varias especialidades médicas, como metabolismos, antineoplásicos, cardiopatías y vasculopatías, trastornos neuropsiquiátricos y fármacos para enfermedades raras, entre otros ¹⁻¹⁴. A continuación se exponen algunos de ellos:

Trastuzumab: Tratamiento del cáncer de mama con estudio del gen HER2 positivo. Actúa bloqueando la acción de la proteína HER2, que está sobreexpresada en ciertos tipos de cáncer de mama.

Olaparib: Utilizado en el tratamiento del cáncer de ovario y de mama hereditarios, que presentan mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El olaparib actúa inhibiendo una enzima llama-

da PARP, lo que provoca daño en el ADN de las células cancerosas y su muerte selectiva.

Imatinib: Se emplea en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y algunos tipos de tumores gastrointestinales. Actúa inhibiendo la actividad de una enzima llamada tirosina quinasa, que está relacionada con el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas. En LMC este fármaco tiene alto grado de efectividad.

Ivosidenib: Aplicado en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LLA), que presenta mutaciones en el gen IDH1. Actúa inhibiendo la actividad de la enzima IDH1 mutada, que participa en la producción de metabolitos anormales que promueven el crecimiento de las células cancerosas.

Pembrolizumab: Usado en la inmunoterapia contra el cáncer. Actúa bloqueando la proteína PD-1, que se encuentra en las células T del sistema inmunológico, ayudado a activar el sistema inmunológico, para que pueda reconocer y atacar las células cancerosas.

Ivacaftor: Se utiliza en el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes con mutaciones específicas en el gen CFTR. Corrige el funcionamiento defectuoso de la proteína CFTR, que está involucrada en el transporte de sodio y agua a través de las membranas celulares.

Vemurafenib: Empleado en el tratamiento del melanoma avanzado, que presenta mutaciones en el gen BRAF. El vemurafenib actúa bloqueando la actividad de la proteína BRAF mutada, que influye en el crecimiento descontrolado de las células cancerosas.

Metformina: El más común, utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actúa reduciendo la producción de glucosa en el hígado y mejorando la sensibilidad a la insulina en los tejidos.

Inhibidores de la DPP-4: Como la sitagliptina y la linagliptina, ayudan a controlar los niveles de glucosa en sangre al inhibir la enzima DPP-4, y así regulan la glucosa.

Insulina basal y bolus: Tratamiento de la diabetes tipo 1, y en algunos casos de diabetes tipo 2. La medicina de precisión permite ajustar la dosis y el tipo de insulina según las necesidades individuales de cada paciente.

Análogos de las incretinas: Son hormonas producidas en el intestino, que regulan la liberación de insulina después de las comidas y ayudan a controlar los niveles de glucosa en sangre. Ejemplos de ellas son el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y la polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Con este principio, se ha fabricado el Liralutide (sexenda).

Ionis-Httrx: Para la Corea de Huntington, ha logrado, en la fase de ensayo clínico, una reducción de la producción de la proteína alterada huntingtina que tiene un tamaño extra grande.

Retos éticos y legales en la medicina de precisión

Hay algunos cuestionamientos éticos que genera la medicina de

precisión o personalizada: ¿Qué tipo de impacto tiene la accesibilidad a datos y a la privacidad de las personas? ¿Tiene un impacto en otros aspectos de la salud? ¿Qué papel tendrán las sociedades, los Gobiernos y las aseguradoras en caso de acceder a los datos genéticos y genómicos en la medicina de precisión?

En la actualidad, no está del todo claro cómo afectará el *big data* o los datos genéticos personales a la atención sanitaria, pero hay varios indicios; por ejemplo, la predicción de la aparición de patologías individuales mediante ingeniería de datos y su observación a largo plazo; la explosión de grandes cantidades de nuevas patologías producto de estos datos enormes; la individualización del tratamiento; la terapia o farmacogenómica de individuos y sus posibles reacciones idiosincráticas; la utilización de datos de salud locales (genomas y exomas) para personalizar la asignación del tratamiento; el aporte de investigaciones locales para enriquecer el *big data* y poder usarlo para hacer una medicina de precisión científicamente orientada al medio y más temas complejos ^{1, 2, 5, 17-19, 27}.

Los temas éticos y legales que plantea la medicina de precisión están en discusión, y se irán enriqueciendo en la medida en que ésta se aplique de manera eficiente y en función de los pacientes e individuos de forma equitativa, justa, de beneficio social amplio y con costos bajos o nulos.

CONCLUSIONES

La medicina de precisión representa un cambio importante en la forma en que abordamos la salud y la enfermedad. Gracias a los avances en áreas como la genómica y la farmacogenómica, ahora podemos entender mejor cómo factores individuales, nuestros genes, afectan la forma en que respondemos a los tratamientos. Esto nos permite detectar enfermedades más tempranamente, elegir los tratamientos más efectivos y seguros para cada persona, e incluso prevenir complicaciones. Sin embargo, también plantea desafíos éticos y prácticos, como asegurar la privacidad de los datos genéticos y garantizar el acceso equitativo a estas tecnologías avanzadas. Será crucial abordar estos temas a medida que la medicina de precisión se integre más en la práctica clínica.

En general, la medicina de precisión ofrece grandes esperanzas, pero requerirá un enfoque cuidadoso y responsable a medida que sigue desarrollándose e implementándose.

REFERENCIAS

1. Tabery J. "Precision Medicine" Is Genomic Medicine. *Am J Bioeth.* 2024. 24(3):91-93.
2. Ginsburg GS, Phillips KA. 2018. Precision medicine: from science to value. *Health Affairs.* 2018. 37(5), 694-701.
3. Shi, X., Gekas, C., Verduzco, D., Petiwala, S., Jeffries, C., Lu, C. Dezzo, Z. (2024). Building a translational cancer dependency map for The Cancer Genome Atlas. *Nature Cancer*, 1-19.
4. Schuler, M., Bölükbas, S., Darwiche, K., Theegarten, D., Herrmann, K., Stuschke, M. (2023). Personalized treatment for patients with lung cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 120(17), 300.
5. Capella, M. P., & Esfahani, K. (2024). A Review of Practice-Changing Therapies in Oncology in the Era of Personalized Medicine. *Current Oncology*, 31(4), 1913-1919.

6. Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. N., Berglund, L., Duell, P. B., Heffron, S. P., Kamstrup, P. R., American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. (2022). Lipoprotein (a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and vascular biology*, 42(1), e48-e60.
7. Xiao, Z. L., Yang, M., Chen, X. B., Xie, X. M., Chen, M. F. (2022). Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 12(5), 635.
8. Ghantous CM, Kamareddine L, Farhat R, Zoueini F, Mondello S, Kobeissy F, Zeidan, A. (2020). Advances in cardiovascular biomarker discovery. *Biomedicines*. 2020. 8(12), 552.
9. Gaspar, H. A., Collier, D. A., Geschwind, D. H., Lewis, C. M., Li, Q., Roth, B. L. Breen, G. (2018). Conference Report: Psychiatric Genomics Consortium Meeting: Pathways to Drugs, London, March 2017. *Biological psychiatry*, 84(6), e49-e50.
10. Floris, M., Moschella, A., Alcalay, M., Montella, A., Tirelli, M., Fontana, L. Miozzo, M. (2024). Pharmacogenetics in Italy: current landscape and future prospects. *Human Genomics*, 18.
11. Trevisan, L., Gaudio, A., Monfrini, E., Avanzino, L., Di Fonzo, A., Mandich, P. (2024). Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives. *British Medical Bulletin*, 149(1), 60-71.
12. Schmidt, A., Groh, A. M., Frick, J. S., Vehreschild, M. J., Ludwig, K. U. (2022). Genetic predisposition and the variable course of infectious diseases. *Deutsches Ärzteblatt International*, 119(8), 117.
13. Pormohammad A, Javad Nasiri M. Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in Escherichia coli strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. *Infection and Drug Resistance*. 2019. 12, 1181 - 1197
14. Ponne, S., Kumar, R., Vanmathi, S. M., Brilhante, R. S. N., Kumar, C. R. (2024). Reverse engineering protection: A comprehensive survey of reverse vaccinology-based vaccines targeting viral pathogens. *Vaccine*.
15. Asuka Joy Tobuse, Chee Wei Ang, Keng Yoon Yeong. Modern vaccine development via reverse vaccinology to combat antimicrobial resistance. *Life Sciences*. 2022. 302.
16. Nogueiras-Álvarez, R. (2023). Pharmacogenomics in clinical trials: an overview. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1247088.
17. Ackerman S. Promising precision medicine: how patients, clinicians and caregivers work to realize the potential of genomics-informed cancer care. *New Genetics and Society*. 2021. 41(3):1-20
18. Hu, J., Ye, Y., Zhou, G., Zhao, H. (2024). Using clinical and genetic risk factors for risk prediction of 8 cancers in the UK Biobank. *JNCI Cancer Spectrum*, 8(2), pkae008.
19. Tommel J, Kenis D, Lambrechts N, Brohet RM, Swysen J, Mollen L, Hoefmans MF, Pusparum M, Evers AWM, Ertayla G, Roos M, Hens K, Houwink EJF. Personal Genomes in Practice: Exploring Citizen and Healthcare Professionals' Perspectives on Personalized Genomic Medicine and Personal Health Data Spaces Using a Mixed-Methods Design. *Genes (Basel)*. 2023. 24;14(4):786.
20. Galvão-Teixeira J, Silva AC, Alejandra Machado M, Freitas-Junior R, Murta EF. The Brazilian Genomic Cancer Project: A brief overview. *Frontiers in Oncology*, 2021. 11, 627843.
21. Fernández A, Lopes MH, Iniesta R. The Argentine Center for Precision Medicine: Building capacity for the implementation of precision medicine in Argentina. *Frontiers in Medicine*. 2020. 7, 307.
22. Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I, Hidalgo A, Soberón X. Genomic medicine in Mexico: Initial steps and the road ahead. *Genome Biology*, 2019. 20(1), 1-7.
23. Saavedra K, Valenzuela-Valderrama M, Martínez-Aguayo A, Morales P. Towards precision medicine in Chile: Challenges and opportunities. *Revista Médica de Chile*. 2020. 148(1), 120-128.
24. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2024) www.salud.gob.ec
25. Paz-y-Miño C. Medicina de precisión para ti. *Revista semanal CONEXIONES. El Comercio*. 2022. p16.
26. Halbert CH. Equity in Genomic Medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022. 31;23:613-625.
27. Cimino JJ. Planning for Actionable Precision Medicine. *Stud Health Technol Inform*. 2024 Jan 25;310:244-248.
28. Leopold JA. Editorial commentary: Precision medicine based on personal phenotyping. *Trends Cardiovasc Med*. 2024. 34(2):126-127.

Como citar el presente artículo:

Paz-y-Miño C. La medicina de precisión: Estado actual, aplicaciones y desafíos. Revisión bibliográfica. *Indexia*. Agosto 2024.

Laboratorio Clínico



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE TERCER NIVEL

- ✓ 64 años de experiencia.
- ✓ Tecnología de última generación.
- ✓ Estándares de calidad internacional.
- ✓ Resultados rápidos y confiables avalados por médicos especialistas.
- ✓ Estrictas medidas de bioseguridad y asepsia.

CONSULTE SUS RESULTADOS

www.hcsa.ec



Ubícanos en: **LOJA - ECUADOR**
Azúay 154-18 entre Sucre y 18 de nov.

Contáctanos:
097 989 4552 - (07) 2 573 919

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE TERCER NIVEL



-  **Centro Quirúrgico**
12 Quirófanos con estándares internacionales de calidad y seguridad
-  **Cardiología Intervencionista y Electrofisiología**
-  **Servicio de Neurocirugía Avanzada**
Microscopio neuroquirúrgico, aspiración ultrasónica, neuromonitoreo transoperatorio, neuroendoscopio y neuronavegación.
-  **Unidad de Cuidados Intensivos**
-  **Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal**
-  **Centro de Cirugía de la Obesidad**
-  **Laboratorio Clínico**
Certificación Internacional
-  **Emergencia**
10 cubículos independientes
-  **Centro de Diagnóstico por Imagen**
Resonancia Magnética de 1.5 teslas - Rayos x Estudios especiales (Fluoroscopia) - Densitometría Ósea - Tomografía de 160 cortes - Mamografía Ecografía
-  **Hospitalización**
-  **Consulta Externa**
Más de 150 especialidades y subespecialidades



INTERVENCIONISMO CARDIOVASCULAR & ELECTROFISIOLOGÍA



NEUROCIRUGÍA AVANZADA



TOMÓGRAFO DE 160 CORTES CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL



RESONANCIA MAGNÉTICA DE 1.5 TESLAS "CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL"

Ubícanos en: **LOJA - ECUADOR**
 18 de noviembre 207-32 y Azuay

Visítanos en:
www.hcsa.ec

Contáctanos:
 099 007 0606 - (07)2 570 314