
Ciencia, Tecnología y Salud

Revista Centroamericana de Investigación y Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Volumen 8 Número 2

julio / diciembre 2021

Artículos científicos

Artículos de revisión

Conferencia de congreso

Ensayos científicos

Resúmenes de congresos

Reporte de casos

Reseñas



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



DG Dirección General
de Investigación
Universidad de San Carlos de Guatemala

CG-sep
Coordinadora General
Sistema de Estudios de Postgrado



CONCYT
SENACYT
Secretaría Nacional de
Ciencia y Tecnología
GUATEMALA

Número con el apoyo del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Ciencia, Tecnología y Salud es una publicación de la Dirección General de Investigación (Digi), con la colaboración de la Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado (CG-SEP), de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Usac) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concyt). Está orientada a divulgar investigaciones originales en las áreas de ciencias, tecnologías y salud humana y animal. Constituye una publicación en formato digital Open Journal System (OJS) en línea, y semestral en forma impresa. Los manuscritos aceptados para publicación son sometidos a procesos de arbitraje por revisores externos, lo que garantiza al lector y autores un alto nivel y rigor académico. Aprobada en el punto Séptimo, Inciso 7.1 del Acta No. 20-2014 de la sesión ordinaria celebrada por el Consejo Superior Universitario, el día miércoles 12 de noviembre de 2014.

500

C569 Ciencia, Tecnología y Salud / Revista Centroamericana de Investigación y Postgrado. - - Volumen 8, número 2. (jul. / dic. 2021). - - Guatemala : Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado, Unidad de Publicaciones y Divulgación, 2021. volúmenes : ilustraciones ; 27 cm.

Semestral

ISSN impreso: 2410-6356

ISSN electrónico: 2409-3459

Disponible en: <http://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas>

1. Alimentación 2. Agronomía 3. Biología 4. Conservación de los recursos naturales
5. Física 6. Industrias 7. Matemática 8. Medicina 9. Medio ambiente natural
10. Recursos naturales 11. Salud pública 12. Química I. Dirección General de Investigación II. Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de San Carlos de Guatemala

Pablo Ernesto Oliva Soto

Rector

Gustavo Enrique Taracena Gil

Secretario General

Félix Aguilar Carrera

Director General de Investigación, Digi

Julio R. Salazar Pérez

Coordinador General de Programas, Digi

Jorge Ruano Estrada

Coordinador General, SEP

La correspondencia debe ser dirigida a:

Edificio S-11, 3^{er}. Nivel, Ciudad Universitaria, Zona 12

Teléfono: 2418 7950

Correo: cts@digi.usac.edu.gt



Fotografía de portada: Elisa Hernández.

Descripción de la fotografía de portada: Proceso de análisis de muestras biológicas, llevado a cabo en el Laboratorio de Biología Molecular del Centro de Investigaciones Biomédicas, perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

La reproducción total o parcial del contenido e imágenes de esta publicación se rige de acuerdo a normas internacionales sobre protección a los derechos de autor, con criterios especificados en la licencia Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0)

©Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, 2021
Los textos publicados en este documento son responsabilidad exclusiva de sus autores.

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 8 Num. 2 jul/dic 2021

Directorio / Board-Staff

Director de la revista

Félix Aguilar-Carrera

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Editor en jefe

Félix Aguilar-Carrera

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Editor Adjunto

Armando Cáceres

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Co-editores y Editora Ejecutiva

Augusto S. Guerra-Gutiérrez

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Rosario Godínez

Sistema de Estudios de Postgrado, Usac, Guatemala

Andrea E. Rodas-Morán

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala
Asistente de Editores

Comité Editorial

Liuba M. Cabrera-Ovalle

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Oscar M. Cóbar-Pinto

Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología

José A. Franco

Universidad del Norte de la Florida

Dennis Guerra-Centeno

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Usac, Guatemala

Hugo R. Muñoz-Roldán

Facultad de Odontología, Usac, Guatemala

Oscar F. Nave

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Usac, Guatemala

Julio R. Salazar-Pérez

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Hilda E. Valencia-Marroquín

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Erick J. Velásquez-Castillo

Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología

Patricia Velez-Möller

Facultad de Ciencias Médicas, Usac, Guatemala

Consejo Editorial

Ania Torres

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (Cencec), Cuba

Mary Almanzar Santos

Universidad Autónoma de Santo Domingo, República Dominicana

Carolina Arévalo Valdéz

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala

Byron Calgua

Naciones Unidas, Suiza

Silvia Duran

Universidad Autónoma de Nicaragua (Unan-Leon), Nicaragua

Fernando García-Santamaría

Universidad de Costa Rica (UCR), Costa Rica

Cristian Kraker-Castañeda

Colegio de la Frontera Sur, México

Eduardo López-Bastida

Centro de Estudios de Energía y Medio Ambiente, Cuba

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 8 Num. 2 jul/dic 2021

Directorio / Board-Staff

Carmen E. Madriz

Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica

María C. Monroy

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Usac, Guatemala

Leonardo Mendoza-Blanco

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (Unan-León),
Nicaragua

Enrique Pazos

Escuela de Física y Matemáticas, Usac, Guatemala

José L. Plazao-Prado

Universidad Nacional de Ingeniería, Nicaragua

María G. Reyes

Universidad Marítima Internacional de Panamá, Panamá

Francisco Romero-Royo

Universidad Tecnológica Nacional, Costa Rica

Benjamin A. Rosales-Rivera

Universidad Nacional de Ingeniería (Uni), Nicaragua

Igor I. Slowing-Umaña

Iowa State University, United States of America

Janzel Villalaz

Universidad de Panamá, Panamá

Unidad de Publicaciones y Divulgación

Marlene P. Pérez-Muñoz

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Asesores de edición

Dara S. Higueros Pellecer

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

José D. Marroquín

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 8 Num. 2 jul/dic 2021

Contenido / Contents

Editorial / Editorial 132

Artículo Científico / Scientific Article

Patología hipertensiva durante el embarazo y el producto de la concepción

Hypertensive pathology during pregnancy and the product of conception

Eduardo José-Borjas, Norma Ledezma, German Sevilla, César Alas-Pineda, Suyapa Bejarano 134

Indicadores de bienestar subjetivo de personas con discapacidad, sus familiares y profesionales que trabajan con personas con discapacidad

Indicators of subjective well-being of people with disabilities, their families and professionals who work with people with disabilities

Daniel Sojuel, Donald González-Aguilar, Evelyn Rodríguez-Cisneros 147

Perfil de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en el plasma de pacientes con cáncer gástrico

Th1, Th2, Th17 cytokine profile and other pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF α) in the plasma of patients with gastric cancer

Carmen I. Villagrán-Blanco, Rafael Fernández-Botrán, Elisa Hernández López, Federico Nave, Irmgardt A. Wellmann, José F. Muñoz-Valle 166

Eficiencia de solubilización de fósforo de aislados nativos guatemaltecos de *Pseudomonas fluorescens*

Phosphorus solubilization efficiency of native Guatemalan isolates of Pseudomonas fluorescens

José A. Ruiz-Chután, Julio E. Berdúo-Sandoval, Aníbal Sacabajá, Marie Kalousová, Bohdan Lojka, Eloy Fernández, Jana Žiarovská, Amílcar Sánchez-Pérez 184

Indicadores de desigualdad y mortalidad por enfermedades cardiometabólicas en Guatemala

Inequality indicators and cardiometabolic diseases mortality in Guatemala

Alejandro Cerón, Gila Y. Goldstein 202

Artículo de Revisión / Review Article

CYP450 y farmacogenética en Guatemala. Revisión narrativa

CYP450 and pharmacogenetics in Guatemala. Narrative review

Rodrigo J. Vargas, Oscar M. Cobar 211

Influencia del polimorfismo de CYP3A4 y CYP3A5 en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal. Revisión narrativa

Influence of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphism of the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. Narrative review

Karla Escobar-Castro, Armando Cáceres 220

Identificación del fenotipo de inestabilidad microsatelital en carcinoma colorrectal mediante el análisis de la expresión de proteínas reparadoras del ADN: Revisión narrativa

Identification of microsatellite instability phenotype in colorectal carcinoma through expression analysis of DNA mismatch repair proteins: Narrative review

Orlando Rodas Pernillo, Edith Oregón 232

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 8 Num. 2 jul/dic 2021

Contenido / Contents

Vías moleculares patogénicas del linfoma T/NK extranodal de tipo nasal asociadas con virus de Epstein Barr: Revisión narrativa

Molecular pathways related to Epstein Barr virus in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: Narrative review

Fabiola Valvert, Armando Cáceres.....245

Reporte de Casos / Case Report

Contaminación por microplásticos en playas del Pacífico de Guatemala: Abundancia y características

Microplastics pollution in Pacific beaches of Guatemala: abundance and characteristics

Carlos Mazariegos-Ortiz, Luis García-Arroyave, Carolina Marroquín-Mora, Ana L. Mendizábal..... 260

Instrucciones para autores

Instructions for authors..... 269

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 8 Num. 2 jul/dic 2021

Editorial / Editorial

Es para nosotros muy satisfactorio presentar el Editorial del número 8.2 de la revista Ciencia, Tecnología y Salud como Revista Centroamericana de Investigación y Posgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC). En los últimos ocho años nos hemos dedicado a conformar y fortalecer la revista para que aumente su presencia en los sistemas científicos informáticos, tenga mayor visibilidad y permita evidenciar a nivel internacional algunas de las principales investigaciones científicas de la región centroamericana.

Los trabajos iniciales corresponden a artículos científicos de proyectos experimentales y descriptivos financiados por la Dirección General de Investigación (DIGI). Posteriormente se empezó a recibir artículos de otras instancias e instituciones nacionales e internacionales y se inició la publicación de ensayos científicos en el marco de un programa de la DIGI de promoción de este tipo de publicación, pero con el tiempo decayó el interés en búsqueda de artículos que presentaran resultados que contribuyeran a resolver problemas nacionales.

En los últimos seis años, la DIGI ha organizado varias actividades de capacitación y formación de personal académico para propiciar la elaboración de publicaciones científicas que permitan a los profesores tener un desempeño integral como docentes, investigadores y prestadores de servicios, que respondan a problemas nacionales como verdaderos profesores universitarios. Estas actividades nos llevaron a conocer las fortalezas y debilidades de nuestro profesores e investigadores, así como las posibilidades reales de publicación científica en una forma sistemática y a largo plazo. La experiencia demostró que el principal interés de los profesores radica en la presentación de trabajos científicos que en la mayoría responden a proyectos de investigación, en la mayoría de los casos financiados por agencias nacionales como la Dirección General de Investigación (DIGI) o el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concyt).

En complemento de esas actividades académicas, en los últimos tres años se han realizado actividades educativas que pretenden enseñar en forma activa y dinámica a elaborar otras formas de publicación, particularmente

diversos tipos de artículos de revisión científica y reporte y estudio de casos, siguiendo la tendencia de la mayoría de revistas científicas internacionales.

Los artículos de revisión constituyen una importante fuente informativa, tanto para el autor, como para los lectores y la revista. Es de indicar que estos artículos consisten en una forma efectiva de “cosechar” la información disponible en cierto tiempo y ponerla a disposición de la sociedad para su comprensión y uso. Esto implica la elaboración de estados del arte, análisis metodológico, formulación de teorías, llenar vacíos de información y modelos conceptuales explicativos de situaciones particulares. Su elaboración no es necesariamente sencilla, pero si es interesante, desafiante y a la larga, gratificante. La mayoría de los artículos de revisión son por invitación de los editores y se conocen cuando menos tres tipos: revisión narrativa, revisión sistemática y revisión meta-analítica.

Algunos autores y editores argumentan que las revisiones sistemáticas son superiores a las narrativas, pero es de hacer énfasis que ambas sirven a diferentes propósitos y deben considerarse académicamente complementarias. Las revisiones sistemáticas convencionales están dirigidas a preguntas muy cerradas, su principal contribución es resumir datos generados; mientras que las narrativas proveen una interpretación y crítica, contribuyendo a entender a profundidad o ampliar la visión de un tema particular. Los meta-análisis requieren análisis más especializados y profundos, utilizan procedimiento de evaluación estadística más compleja y especializada y nos permiten contribuir científicamente a la toma de decisiones.

Tomando en cuenta lo anteriormente dicho y aprovechando nuestra participación en el doctorado en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la USAC, hace dos años se acordó con la revista invitar a los alumnos para que presentarán artículos de revisión sobre los temas específicos de sus tesis de graduación. De esa suerte se lograron hacer cuatro publicaciones en los números anteriores. El primero se publicó en el volumen 7(2) sobre “Biomarcadores suPAR y citocinas en la detección y temprana de cáncer gástrico” de Carmen Villagrán-Blanco. El segundo en el volumen 7(3) sobre “Síndrome Guillain-Barré en pacientes

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 8 Num. 2 jul/dic 2021

Editorial / Editorial

con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa” de Susy Chang-Quezada y Elisa C. Hernández. En el volumen 8(1) se publicó “Diseño, estandarización e implementación de una nueva técnica en Guatemala, para el diagnóstico rápido de hemocultivos positivos, utilizando la tecnología Maldi-tof” de Juan C. Barrera-Toledo y colaboradores y “Susceptibilidad genética y enfermedad autoinmune reumática: Revisión narrativa” de Maynor Herrera.

En esta oportunidad se publican cuatro artículos de revisión narrativa de estudiantes de este posgrado que se describen a continuación, así como otros artículos originales y estudios de caso de otras disciplinas.

Respecto a los artículos de revisión, el primero es sobre “Identificación del fenotipo de inestabilidad microsatelital en carcinoma colorrectal mediante el análisis de la expresión de proteínas reparadoras del ADN” de Orlando Rodas-Pernillo cuyo objetivo es describir la importancia de la identificación del fenotipo del cáncer colorrectal (CCR) por medios de IHQ y de pruebas moleculares para el eficaz tratamiento con inmunoterapia anti-PD1/PD-L1. El segundo es sobre “CYP450 y farmacogenética en Guatemala” de Rodrigo J. Vargas-Rosales y Oscar M. Cobar, que forma parte del proyecto internacional HapMap (Mapa de Haplotipos) cuyo objetivo fue revisar la literatura sobre estudios farmacogenéticos en Guatemala, las distancias genéticas y comparar con lo que se conoce de otras poblaciones, indicando que el mestizaje en Guatemala permite detectar las variantes alélicas asociadas al metabolismo de fármacos, para permitir una terapéutica más efectiva y segura que mejore la calidad de vida del guatemalteco.

Los otros dos artículos publicados se refieren a las “Vías moleculares patogénicas del linfoma T/NK extranodal de tipo nasal asociadas con virus de Epstein Barr” de Fabiola Valvert y Armando Cáceres, cuyo objetivo fue actualizar el conocimiento de las vías moleculares genéticas y epigenéticas utilizadas por el virus de Epstein Barr en la oncogénesis del linfoma T/NK extranodal (ENKTL) y el papel de algunas proteínas virales en la evasión inmune. El último se refiere a la “Influencia del polimor-

fismo de CYP3A4 y CYP3A5 en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal” de Karla O. Escobar-Castro y Armando Cáceres, cuyo objetivo es examinar publicaciones recientes que estudien la relación entre el polimorfismo de CYP3A4/5 y el metabolismo de tacrolimus en pacientes trasplantados renales, lo que permite mejorar la toma de decisiones personalizadas en la dosis de inicio y de mantenimiento de este inmunosupresor para alcanzar los niveles óptimos y con ello disminuir el riesgo de rechazo, de infecciones asociadas a inmunosupresión y de toxicidad por el medicamento.

Todos los artículos anteriormente mencionados, aportan información valiosa y actualizada en los diferentes tópicos de la salud y nos ayudan a comprender mejor las diferentes patologías que se abordan en el campo de la medicina, motivándonos a seguir investigando. Tenemos la seguridad que serán de interés para los lectores nacionales e internacionales de esta tan apreciada revista y que mejorará su visibilidad en las bases de datos de revistas internacionales.

Finalmente queremos agradecer el apoyo de la Facultad de Ciencias Médicas y de la revista *Ciencia, Tecnología y Salud* en hacer visibles estas investigaciones, tanto para cumplir con el requisito académico, como para divulgar las investigaciones realizadas por nuestros estudiantes. Así mismo, estimulamos a otros investigadores a realizar revisiones de literatura relevantes que evidencien el interés en mantenerse al día en el avance de las ciencias y contribuir a la investigación científica regional.

Armando Cáceres

Laboratorio de Investigación de Productos Naturales (Lipronat), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC y Laboratorio de Productos Naturales Farmaya, Guatemala

Elisa C. Hernández

Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala

Patología hipertensiva durante el embarazo y el producto de la concepción

Hypertensive pathology during pregnancy and the product of conception

Eduardo José-Borjas ^{1,2*}, Norma Ledezma², German Sevilla², César Alas-Pineda ^{1,2},
Suyapa Bejarano ³

¹Asociación Científica Estudiantes de Medicina Universidad Católica de Honduras-San Pedro y San Pablo (ASOCEM UNICAH-SPSP), Honduras. ²Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas, Honduras.

³Liga Contra el Cáncer, Honduras

*Autor al que se dirige la correspondencia: eduborjas1211@hotmail.com

Recibido: 28 de marzo 2020 / Revisión: 23 de febrero 2021 / Aceptado: 16 de junio 2021

Resumen

El Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas (hospital de segundo nivel de atención), sirve como centro de atención para embarazos de alto riesgo de la zona noroccidental de Honduras; reportó 1,702 casos de trastornos hipertensivos del embarazo en 2017 y 2,070 casos en 2018. Se caracterizó pacientes con signos y síntomas de trastornos hipertensivos del embarazo agrupadas desde un punto de vista obstétrico, epidemiológico y clínico. Se realizó un estudio, descriptivo de corte transversal en gestantes que presentaron cefalea, cifras tensionales elevadas ($\geq 140/90$ mmHg); registrando ausencia o presencia de proteinuria, atendidas en la emergencia de labor y parto de un hospital nacional de segundo nivel de atención en San Pedro Sula, Honduras, desde junio hasta octubre del 2019. Se incluyeron 110 pacientes de entre 18-43 años, mestizas y amas de casa, la edad gestacional promedio por fecha de última menstruación de 37.7 semanas; el 28.2% presentó preeclampsia severa. Las manifestaciones clínicas frecuentes fueron edema de miembros inferiores y cefalea. El 57.3% desarrolló trabajo de parto espontáneo, la resolución del embarazo fue cesárea en el 57.3% de las gestantes. Respecto al producto de la concepción, 66.4% tenían peso normal y talla apropiada para la edad gestacional, un APGAR de 8 al primer minuto y de 9 a los 5 minutos. En este estudio, se reporta una prevalencia del 13.72% con respecto a los trastornos hipertensivos del embarazo. Particularmente en pacientes mayores de 35 años, multipara, con índice de masa corporal ≥ 32 kg/m², presentando antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y preeclampsia.

Palabras claves: Embarazo, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, HELLP

Abstract

The National Hospital Dr. Mario Catarino Rivas (second-level care hospital), serves as a care center for high-risk pregnancies in the northwestern part of Honduras; it reported 1,702 cases of hypertensive disorders of pregnancy in 2017 and 2,070 cases in 2018. Patients with signs and symptoms of hypertensive disorders of pregnancy were characterized grouped from an obstetric, epidemiological and clinical point of view. A descriptive cross-sectional study was carried out in pregnant women who presented headache, high blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg); registering the absence or presence of proteinuria in urine, attended in the labor and delivery emergency of a national hospital of second level of care in San Pedro Sula, Honduras; from June to October 2019. 110 patients between 18-43 years old, mixed race and housewives were included, the average gestational age by date of last menstruation of 37.7 weeks, 28.2% presented severe preeclampsia. The frequent clinical manifestations were lower limb edema and headache. 57.3% developed spontaneous labor, the pregnancy termination route was cesarean section in 57.3% of pregnant women. Regarding the product of conception, 69.1% had weight and height appropriate for gestational age, an APGAR of 8 at the first minute and of 9 at 5 minutes. In this study, a prevalence of 13.72% is reported with respect to hypertensive disorders of pregnancy. Particularly in patients older than 35 years, multiparous, with a body mass index ≥ 32 kg / m², presenting a history of arterial hypertension, diabetes mellitus and pre-eclampsia.

Keywords: Pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, HELLP



Introducción

La Hipertensión Arterial Crónica (HTAC) se presenta durante el embarazo al generarse cifras tensionales de 140/90 mmHg y proteinuria en las primeras 12 semanas de gestación (Sananes et al., 2016). La enfermedad hipertensiva del embarazo se genera por un desbalance angiogénico entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras de etiología desconocida o esencial (Gobierno de la República de Honduras, Secretaría de Salud, 2016), causando isquemia útero placentaria, mala adaptación inmunológica, aumento de la apoptosis y una respuesta inflamatoria materna exagerada a los trofoblastos. Esto produce la liberación de agentes vasoactivos, como la prostaciclina y tromboxano A₂, ocasionando una hipervolemia asociada con el embarazo (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2019).

Durante el periodo de gestación los trastornos hipertensivos del embarazo se caracterizan por presentar cambios hematológicos, hepáticos, neurológicos y renales en las gestantes, provocando resultados neonatales adversos, como restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, desprendimiento placentario y muerte fetal (ACOG, 2019). Entre los factores de riesgo más destacados se encuentra el incremento del índice de masa corporal, edad materna avanzada, antecedentes de HTAC, diabetes mellitus, embarazo gemelar y preeclampsia en embarazos previos (Tesfa et al., 2020).

Mundialmente los trastornos hipertensivos del embarazo registran 303,000 muertes maternas por año, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019), ocasionando un problema de salud pública en todo el mundo, al reportar 830 muertes maternas por cada 100,000 nacidos vivos cada día; complicando el 2-8% de los embarazos. América Latina y El Caribe reportan un 26% de las muertes maternas asociadas a trastornos hipertensivos del embarazo (ACOG, 2019).

Interpretando el comportamiento de la mortalidad materna en Honduras durante el periodo de 1990 al 2017, se observó una tendencia en disminución, pasando de 182 a 65 muertes maternas por cada 100,000 nacidos vivos; al informar cuatro defunciones maternas por cada 100,000 nacidos vivos; estimando una prevalencia del 7.8%, con respecto a trastornos hipertensivos del embarazo (Gudiel, 2018).

En Honduras, la mortalidad infantil en menores de 5 años es de 16,8 por cada 1,000 nacidos vivos, solo durante el periodo neonatal (antes de cumplir los 28 días de edad) ocurren 9.2 muertes neonatales por

cada 1,000 nacidos vivos (Gudiel, 2018). En gestantes analfabetas se reportan 85 muertes neonatales por cada mil nacidos vivos y 22 muertes neonatales por cada mil nacidos vivos en gestantes alfabetas (República de Honduras, Secretaría de Salud, 2010).

La utilización de un nuevo modelo de sistema de salud pública en Honduras, conformado por dos niveles de atención médica primaria. El primer nivel de atención primaria cuenta con Centros de Salud Rural (CESAR) y los Centros de Salud con Médico y Odontólogo (CESAMO), el segundo nivel de atención se localizan los hospitales nacionales, regionales y hospitales de área (Carmenate-Milián et al., 2016).

La Secretaría de Salud de Honduras otorga a los proveedores de salud información escrita en forma de normas, diseñadas para ponerse en práctica en los dos niveles de atención médica (República de Honduras, Secretaría de Salud, 2010).

Las Normas Nacionales para la atención Materno-Neonatal tiene como objetivo disminuir la morbimortalidad del binomio materno-fetal, implementando prácticas clínicas basadas en evidencia científica actualizada, estandarizando los criterios para el manejo de las complicaciones obstétricas y neonatales (República de Honduras, Secretaría de Salud, 2010).

La Secretaría de Salud de Honduras, define los criterios del manejo inicial de las complicaciones obstétricas en los *Protocolos para la atención durante la preconcepción, el embarazo, el parto, el puerperio y del neonato*. El objetivo de este es brindar al personal de salud lineamientos técnicos para el manejo inicial de mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo, ofreciendo una atención oportuna, segura y eficaz, permitiendo la culminación del embarazo; realizando la siguiente clasificación: (a) Hipertensión gestacional, (b) Preeclampsia, (c) Preeclampsia con datos de severidad (incluyendo síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia [*HELLP*; por sus siglas en inglés], (d) Hipertensión Arterial Crónica (HTAC), (e) HTAC más preeclampsia sobre agregada; y, (f) Eclampsia (Gobierno de la República de Honduras, Secretaría de Salud, 2016).

El Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas durante el 2017, reportó 1,702 casos de trastornos hipertensivos del embarazo y 2,070 casos en el 2018, siendo este un hospital nacional y el principal centro de referencia para toda la zona noroccidental de Honduras. El servicio de Ginecología y Obstetricia atiende mujeres con embarazos patológicos de alto riesgo dentro de la emergencia de labor y parto. En base a lo anterior, el objetivo de este estudio es describir las características

clínicas, obstétricas y epidemiológicas de gestantes con trastornos hipertensivos del embarazo atendidas dentro de un hospital de segundo nivel de atención durante el 2019, para que los proveedores de salud en Honduras realicen diagnóstico y tratamiento precoz lo cual permita a la gestante la culminación de su embarazo sin complicación alguna.

Materiales y Métodos

Ubicación geográfica y temporalidad de la investigación/Obtención de información

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de pacientes embarazadas, que acudieron por consulta obstétrica o en trabajo de parto a la emergencia de labor y parto del “Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas”, en la ciudad de San Pedro Sula, Honduras; en el periodo comprendido entre el uno de junio y el 31 de octubre del 2019, que hayan presentado algún tipo de trastorno hipertensivo del embarazo.

Recolección de datos

La población del estudio está constituida por toda paciente que presentó algún trastorno hipertensivo del embarazo, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con cifras tensionales mayor o igual a 140/90 mmHg en ausencia o presencia de proteinuria en orina y gestantes que firmaron de manera voluntaria el consentimiento informado; se excluyeron pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o epilépticos y pacientes que no se encontraran en condiciones cognitivas óptimas para brindar información. Se utilizó una muestra no probabilística, empleando un muestreo por conveniencia o disponibilidad debido a que se desconocía el total de sujetos candidatas durante el tiempo de estudio y por la proximidad de las participantes al investigador principal, toda paciente con trastorno hipertensivo que perteneciera a la población de interés era reportada al grupo de investigación para proceder a su enrolamiento. Durante el periodo de estudio se registraron en total 842 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo, de las cuales se enrolaron 110 gestantes, las cuales firmaron de manera voluntaria el consentimiento informado y cumplieron los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

Técnicas e instrumentos

Para la recolección de información, se elaboró un instrumento propio de tipo encuesta; la validación del contenido se realizó por dos expertos en el área de ginecología y obstetricia. Igualmente se validó por el método Kuder-Richardson formula 20 (KR-20) obteniendo una homogeneidad aceptable de 1.0. Se tomaron en cuenta variables sociodemográficas, antecedentes patológicos y gineco-obstétricos, características clínicas y laboratoriales, tipo de trastorno hipertensivo durante el embarazo y características del parto y del recién nacido.

Procesamiento y análisis de información

Se empleó estadística descriptiva para el análisis de datos, se obtuvieron las frecuencias y porcentajes de las variables categóricas, así mismo se encontró la mediana y rangos intercuartílicos de las variables cuantitativas.

Para la categorización de las pacientes según el índice de masa corporal pregestacional y la ganancia de peso materno durante el embarazo, se utilizaron los parámetros establecidos por la Academia de Ciencias de los Estados Unidos en 1990, aceptados por la Organización Mundial de la Salud (Leal-Mateos et al., 2008).

La unidad de análisis la constituyeron pacientes que presentaron cefalea con cifras tensionales elevadas ($\geq 140/90$ mmHg) registrando ausencia o presencia de proteinuria en orina, que de manera voluntaria aceptara participar en la investigación, previa firma de consentimiento informado con la finalidad de caracterizar gestantes con signos y síntomas de trastorno hipertensivo del embarazo.

La data fue colectada y vaciada en tablas de cotejo del programa Microsoft Excel, versión 2016, exportadas posteriormente al programa estadístico IBM SPSS versión 25.0, donde fue realizado el análisis de la información. Este estudio se llevó a cabo conforme a las buenas prácticas clínicas, derivadas de la conferencia Internacional de Armonización y la declaración de Helsinki, además de cumplir todas las leyes locales vigentes contando con última aprobación de revisión CEI# EXP-2020-004 por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Católica de Honduras, “Nuestra Señora Reina de La Paz,” campus San Pedro y San Pablo.

Resultados

Se analizó una población de 110 gestantes con trastornos hipertensivos del embarazo, atendidas en la emergencia de labor y parto del “Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas”. La mediana de edad de las pacientes fue de 26 [22-32] años, con un rango que oscila entre 18 y 43 años.

El perfil socio-demográfico de las gestantes, corresponde al de una mujer procedente del área urbana, en unión libre, primaria completa como último grado académico alcanzado, siendo ama de casa su principal ocupación y predominando la raza mestiza (Tabla 1).

Tabla 1

Características Sociodemográficas en Gestantes con Trastorno Hipertensivo del Embarazo en un Hospital de Segundo Nivel, Honduras año 2019. N =110

Características	n
Edad en años, mediana [RIQ] ^a	26 [22-32]
≤ 20 años	17 (15.5)
21-34 años	78 (70.9)
≥ 35 años	15 (13.6)
Procedencia	%
Rural	51 (46.4)
Urbano	59 (53.6)
Estado Civil	
Soltera	18 (16.4)
Casada	17 (15.5)
Unión Libre	72 (65.5)
Viuda	3 (2.7)
Escolaridad	
Primaria Completa	46 (41.8)
Primaria Incompleta	17 (15.5)
Secundaria Completa	7 (6.4)
Secundaria Incompleta	34 (30.9)
Educación Superior	6 (5.5)
Ocupación	
Ama de casa	94 (85.5)
Estudiante	3 (2.7)
Trabaja	13 (11.8)
Raza	
Mestizo	87 (79.1)
Blanco	18 (16.4)
Indígena	1 (0.9)
Negra	4 (3.6)

Nota. ^aSRIQ = Rangos Intercuartílicos.

El historial obstétrico de las gestantes, tenía una mediana de 2 [1-4] gestas, el 19.1% presentó antecedentes de cesárea previa y otro 19.1% antecedentes de aborto. La mediana de edad gestacional fue de 37.7 [35.4-39.3] semanas por fecha de última menstruación, encontrándose el 60.9% con un embarazo a término, predominando las pacientes multíparas (57.3%).

Todas las pacientes del estudio contaban con al menos un antecedente personal patológico, de las cuales el 10.9% padecían de HTAC y el 27.3% había presentado preeclampsia en su embarazo anterior (Tabla 2). La mediana de peso fue de 80.0 [68.0-97.0] kg, talla de 1.56 [1.52-1.60] m y un índice de masa corporal pregestacional 32.7 [29.0-38.3] kg/m². Todas las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo habían tenido en promedio una ganancia de 11 kg cuando la ganancia de peso materno recomendada era menor a 7 kg al ser clasificadas como obesas desde el inicio del embarazo.

En su totalidad las pacientes presentaron signos y síntomas atribuibles a cifras tensionales elevadas, siendo las principales manifestaciones clínicas: edema de miembros inferiores (53.6%) cefalea (49.1%) e hiperreflexia (39.5%). La mediana de presión sistólica (PAS) fue 145 [140-150] mmHg, sobre una presión arterial diastólica (PAD) de 97 [90-100] mmHg. En cuanto a los resultados laboratoriales, la biometría hemática presentó un nivel leucocitario de 11,215 [9,337-15,520] mm³ y recuento plaquetario de 241,500 [192,500-293,500] mm³ (Tabla 3).

El trastorno hipertensivo más frecuente fue preeclampsia severa (28.2%), seguido de hipertensión gestacional (24.5%), preeclampsia (23.6%), hipertensión arterial crónica (14.5%) y HTAC más preeclampsia sobreagregada (9.1%) (Figura 1). El 57.3% presentó complicaciones maternas (63), predominando el parto prematuro con mayor frecuencia (10.0%). Se registraron dos muertes maternas en la población de estudio secundaria a complicaciones atribuibles a trastorno hipertensivo.

Todas las pacientes habían concluido su embarazo al término del estudio (110). El 57.3% inició el trabajo de parto de manera espontánea (63). El 41.8% necesitó el uso de uterotónicos (46), la oxitocina fue el de principal elección en el 84.7%. La vía de parto más frecuente fue cesárea en 57.3% (63); referente a la condición de los recién nacido el 98.2% nacieron vivos, presentándose dos muertes neonatales. Se encontró peso y talla adecuado para la edad gestacional en el 66.4% de los recién nacidos (73), con un APGAR promedio al nacimiento de 8 y 9 puntos al primer y quinto minuto de vida respectivamente (Tabla 4).

Tabla 2

Antecedentes Personales Patológicos y Gineco-Obstétricos en Gestantes con Trastorno Hipertensivo del Embarazo en un Hospital de Segundo Nivel, Honduras año 2019. N = 110

Características	n
Antecedente de HTA ^a	%
Si	12 (10.9)
No	98 (89.1)
Antecedente de DM ^b	
Si	4 (3.6)
No	106 (96.4)
Antecedente de Preeclampsia	
Si	30 (27.3)
No	80 (72.7)
Paridad	
Primigesta	40 (36.4)
Múltipara	63 (57.3)
Gran Múltipara	7 (6.4)
Edad Gestacional	37.7 [35.4-39.3]
Pre término (<37 SG)	40 (36.4)
A Término (37-42 SG)	67 (60.9)
Pos término (>42 SG)	3 (2.7)
Porta Carnet de controles pre-natales	97 (88.2)
Si	13 (11.8)
No	
Controles Prenatales, mediana [RIQ] ^c	5 [4-7]
Un control	3 (2.7)
Dos controles	4 (3.6)
Tres controles	11 (10.0)
Cuatro controles	18 (16.4)
Más de 5 controles	68 (61.8)
Ninguno	6 (5.5)

Nota. ^aHTA = Hipertensión Arterial ^bDM = Diabetes Mellitus ^cRIQ = Rangos Intercuartílicos

Discusión

Durante el periodo de estudio se atendieron en el Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas 6,135 pacientes gestantes, de las cuales 842 presentaron algún tipo de trastorno hipertensivo del embarazo, según el Departamento de Estadística Institucional. La prevalencia de trastornos hipertensivos durante el periodo de

Tabla 3

Características Clínicas y Laboratoriales en Gestantes con Trastorno Hipertensivo del Embarazo en un Hospital de segundo nivel, Honduras año 2019. N =110

Variable	n
Manifestaciones Clínicas	%
Cefalea	54 (49.1)
Visión Borrosa	35 (31.8)
Tinnitus	28 (25.5)
Edema de miembro inferior	59 (53.6)
Epigastralgia	37 (33.6)
Convulsiones	1 (0.9)
Hiperreflexia	39 (35.5)
Laboratorio	
Hemograma	
Leucocitos	
≤ 3,999 mm ³	1 (0.9)
4,000-10,000 mm ³	47 (42.7)
≥ 10,001 mm ³	62 (56.4)
Plaquetas	
≤ 149,999 mm ³	10 (9.1)
150,000-400,000 mm ³	98 (89.1)
≥ 400,001 mm ³	2 (1.8)

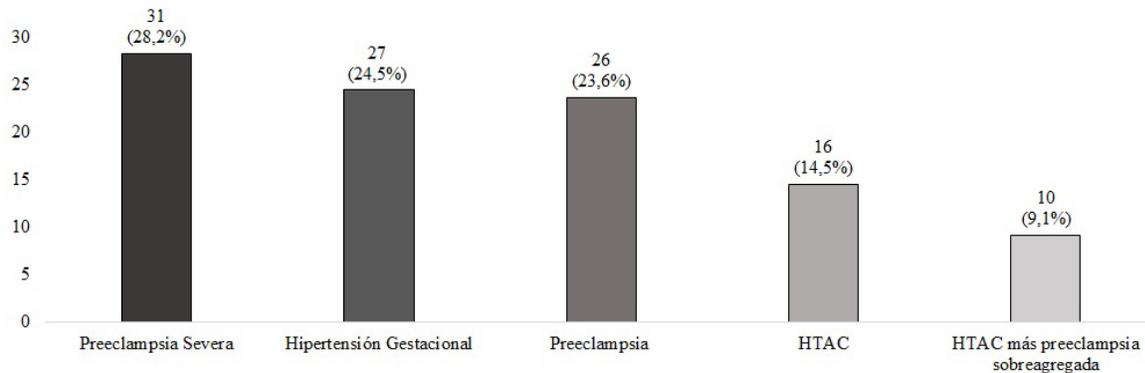
estudio elegible para esta investigación fue del 13.72%, porcentaje superior a lo reportado por otros hospitales nacionales; Izaguirre-González y colaboradores (2016) mostraron una prevalencia del 7.8%. En los países subdesarrollados la prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo es del 5-15%.

En Honduras, Rodríguez y Lezama (2008), identificaron pacientes mayores de 35 años, con edad gestacional mayor o igual a las 37 semanas, antecedente de obesidad e HTAC en un estudio epidemiológico sobre los trastornos hipertensivos del embarazo. Al contrastar estos hallazgos se observa una similitud con respecto a la edad, semana gestacional, antecedente de obesidad y HTAC; la presente investigación amplía el perfil epidemiológico añadiendo: procedencia de área urbana, mestizas, múltiparas, obesas, con antecedente de diabetes mellitus y preeclampsia en embarazos previos, presentando edema de miembros inferiores, cefalea e hiperreflexia.

Tesfá y colaboradores (2020), en su revisión sistemática sobre trastornos hipertensivos del embarazo reconoce los siguientes factores de riesgo: el embarazo, en América Latina las primigestas tienen 2.38

Figura 1

Frecuencia de Trastornos Hipertensivos del Embarazo en un Hospital de Segundo Nivel, Honduras año 2019. N = 110



Nota. *HTAC = Hipertensión Arterial Crónica

Tabla 4

Características del Parto y Recién Nacido en Gestantes con Trastorno Hipertensivo del Embarazo en un hospital de segundo nivel, Honduras 2019. N = 110

Variable	n
Inicio de trabajo de parto	%
Espontáneo	63 (57.3)
Inducido	20 (18.2)
Conducido	27 (24.5)
Tipo de parto	
Cesárea	63 (57.3)
Vaginal	47 (42.7)
Condición de recién nacido	
Vivo	108 (97.9)
Muerto	2 (2.1)
Peso de recién nacido	
Peso muy bajo	8 (7.3)
Bajo peso	27 (24.5)
Peso normal	73 (66.4)
Macrosómico	2 (1.8)
Talla de recién nacido	
Talla baja	35 (31.8)
Talla normal	73 (66.4)
Talla alta	2 (1.8)
Sexo de recién nacido	
Masculino	58 (52.7)
Femenino	52 (47.3)

veces más probabilidades en desencadenar trastorno hipertensivo del embarazo en comparación con las multiparas; el antecedente de preeclampsia en embarazos previos, incrementa 5 veces el riesgo y los antecedentes de diabetes mellitus y HTAC aumentan 3 veces el riesgo de desarrollar trastorno hipertensivo del embarazo; la obesidad y el sobrepeso, se asocia con la resistencia a la insulina y a la inflamación sistémica materna. Este es uno de los mecanismos propuestos en la defunción endotelial, hipertensión, proteinuria y daño multi orgánico.

Las gestantes con un índice de masa corporal mayor o igual a 25 kg/m² presentan 3.9 veces más riesgo para desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, el presente estudio muestra gestantes con una media de 32 kg/m² de índice de masa corporal, encontrándose la mayoría en algún grado de obesidad, presentando una ganancia de 11 kg de peso materno durante el embarazo.

La Organización Panamericana de la Salud, otorga a los países de América Latina y El Caribe un instrumento denominado “Historia Clínica Perinatal-CLAP/SMR-OPS/OMS” (Fescina et al., 2011); este sistema informático perinatal permite llevar un registro de los controles prenatales durante el embarazo de manera periódica y anual, para que los trabajadores en salud identifiquen signos y síntomas de *Novo* aparición. A nivel mundial, se estima que el 81% de las gestantes asisten al menos a una visita de atención prenatal mientras que el 56% asiste a cuatro controles, durante todo el embarazo (Salomon et al., 2019).

En representación de América Latina y El Caribe; Honduras, en este reporte demostró que 61.8% de las embarazadas de la zona noroccidental del país cumplen con las recomendaciones brindadas por la OMS (2014) en asistir a cinco o más controles prenatales durante todo el embarazo.

El trastorno hipertensivo más frecuente en nuestro estudio fue la preeclampsia severa 28.2%, seguido de hipertensión gestacional 24.5%, preeclampsia 23.6% y HTAC 14.5%; al contrastar estos hallazgos con los resultados reportados durante 2005-2007 en el estudio de Rodríguez y Lezama (2008) describieron: hipertensión gestacional 84.6%, HTAC 24.54%, preeclampsia leve 13.55% y preeclampsia severa 12.45%, observándose un incremento en los casos de preeclampsia y preeclampsia severa.

La Organización Mundial de la Salud, define mortalidad materna como: “la muerte de una mujer embarazada, independientemente de la duración del embarazo, por cualquier causa relacionada con el embarazo o agravada por él” (Harris et al., 2020, p. 1). El presente estudio reporta dos muertes maternas; la primera paciente de 26 años con índice de masa corporal 22 kg/m², sin antecedentes personales patológicos, se clasificó como preeclampsia severa y se complicó con síndrome de HELLP. La segunda paciente, 38 años con índice de masa corporal 30 kg/m² y antecedente de HTAC, diabetes mellitus y preeclampsia en su embarazo anterior, se clasificó como HTAC más preeclampsia sobreagregada presentando deterioro materno como complicación materna; ambas pacientes tenían en común un embarazo pretérmino (< 37 semanas) y ambas eran pacientes multíparas.

El periodo posnatal (12 semanas posteriores al parto) sigue siendo un aspecto descuidado en la atención materna post parto (Bick et al., 2020) y en el presente estudio no fue la excepción al no tomar en cuenta este aspecto como variable de estudio. La atención posnatal no puede seguir siendo ignorada, principalmente en gestantes con antecedentes de preeclampsia en su embarazo previo, evidenciando el riesgo de reaparición en embarazos a futuro. Varios estudios han demostrado que existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con antecedentes de preeclampsia previa (Wu et al., 2020).

En base a lo anterior, los autores del presente estudio recomiendan realizar estudios enfatizando en el periodo posnatal de gestantes que desarrollaron algún trastorno hipertensivo durante el embarazo con la finalidad de observar el comportamiento de la patología después del parto y sus manifestaciones asociadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las pacientes que acudieron a la emergencia de labor y parto del Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas y aceptaron participar de manera voluntaria en este estudio. Así mismo a los Ginecólogos y Obstetras Thelma Amaya y Oscar Sánchez por su colaboración en la validación del instrumento de recolección de datos; por último, a la Ginecóloga y Obstetra Dina Gómez por su ayuda en la interpretación de estadística realizada en este estudio.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: EJ-B
 Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: EJ-B CA-P
 Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: EB, CA-P
 Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: todos los autores
 Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: todos los autores.

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.888>

Referencias

- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). ACOG Practice bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 133(1), 1. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003018>
- Bick, D., Silverio, S. A., Bye, A., & Chang, Y.-S. (2020). Postnatal care following hypertensive disorders of pregnancy: A qualitative study of views and experiences of primary and secondary care clinicians. *BMJ Open*, 10(1), Article e034382. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034382>
- Carmenate-Milián, L., Herrera-Ramos, A., & Ramos-Cáceres, D. (2016). Situación del sistema de salud en Honduras y el nuevo modelo de salud propuesto. *Archivos de Medicina*, 12(4), 10. <https://doi.org/10.3823/1333>

- Fescina, R. H., De Mucio, B., Martínez, G., Díaz Rossello, J. L., Durán, P., Mainero, L., & Rubino, M. (2011). *Sistema Informático Perinatal (SIP) historia clínica perinatal: Instrucciones de llenado y definición de términos* (Publicación Científica CLAP/SMR 1584).
- Gobierno de la República de Honduras, Secretaría de Salud. (2016). *Protocolos para la atención durante la precepción, el embarazo, el parto, el puerperio y del neonato* (Vol. Manejo inicial y referencia de complicaciones obstétricas y neonatales).
- Gudiel, H. R. (2018). Mortalidad materna. *Revista Médica Hondureña*, 86(3-4), 95.
- Harris, M., Henke, C., Hearst, M., & Campbell, K. (2020). Future directions: Analyzing health disparities related to maternal hypertensive disorders. *Journal of Pregnancy*, Article 7864816. <https://doi.org/10.1155/2020/7864816>
- Izaguirre-González, A. I., Córdón-Fajardo, J. J., Córdón, J. J., Vásquez-Alvarado, J. A., Meléndez-Rodríguez, N. I., Durón-Rivas, O. J., Torres-Mejía, R. J., Durón-Rivas, O. O., Fernández-Serrano, R. D., & Bustillo-Urbina, M. C. (2016). Trastornos hipertensivos del embarazo: Clínica y epidemiología, Hospital Regional Santa Teresa 2015. *Revista Médica Hondureña*, 84(3-4), 101-106.
- Leal-Mateos, M., Giacomini, L., Pacheco-Vargas, L. D. (2008). Índice de masa corporal pregestacional y ganancia de peso materno y su relación con el peso del recién nacido. *Acta Médica Costarricense*, 50(3), 160-167.
- Organización Mundial de la Salud. (2014). *Salud sexual y reproductiva. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia*. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/es/
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Mortalidad materna. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
- República de Honduras, Secretaría de Salud. (2010). *Normas nacionales para la atención Materno-Neonatal*.
- Rodríguez, D., & Lezama, S. M. (2008). Epidemiología de los trastornos hipertensivos del embarazo en el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) periodo Julio 2005-Julio 2007. *Revista Médica de los Post-Grados de Medicina*, 11(1), 69-70.
- Salomon, A., Ishaku, S., Kirk, K. R., & Warren, C. E. (2019). Detecting and managing hypertensive disorders in pregnancy: A cross-sectional analysis of the quality of antenatal care in Nigeria. *BMC Health Services Research*, 19(411). <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4217-8>
- Sananes, N., Gaudineau, A., Akladios, C.-Y., Lecointre, L., & Langer, B. (2016). Hipertensión arterial y embarazo. *EMC-Ginecología-Obstetricia*, 52(2), 1-15. [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(16\)77882-9](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(16)77882-9)
- Tesfa, E., Nibret, E., Gizaw, S. T., Zenebe, Y., Mekonnen, Z., Assefa, S., Melese, M., Fentahun, N., & Munshea, A. (2020). Prevalence and determinants of hypertensive disorders of pregnancy in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(19), Article e0239048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239048>
- Wu, R., Wang, T., Gu, R., Xing, D., Ye, C., Chen, Y., Liu, X., & Chen, L. (2020). Hypertensive Disorders of Pregnancy and Risk of Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology*, (145), 633-647. <https://doi.org/10.1159/000508036>

Anexos

Anexo 1

Consentimiento Informado

Universidad Católica de Honduras
“Nuestra Señora Reina de la Paz”
Campus San Pedro y San Pablo

Nombre del estudio de investigación: Incidencia de Trastornos Hipertensivos del Embarazo en un Hospital de II nivel, Honduras 2019.

Investigador principal: Eduardo José Borjas Gutiérrez, ASOCEM UNICAH-SPSP

Saludos cordiales
Estimada Señora

Usted ha sido invitada a participar en un estudio de investigación realizado en la emergencia de labor y parto “Los Santos Inocentes”, del Hospital Mario Catarino Rivas debido a que usted presenta una patología hipertensiva del embarazo en estos momentos, el objetivo del estudio es buscar las causas que generaron en usted la presente condición y poder ayudar a otras embarazadas en el futuro; su participación es voluntaria y su negación no afectara ningún cambio en la atención médica.

¿Qué debo hacer en la investigación?

Su participación consiste en aceptar y firmar este documento que confirmara su aceptación y que está de acuerdo en participar en el estudio “ Incidencia de Trastornos Hipertensivos del Embarazo en un Hospital de II nivel, Honduras 2019.” El investigador principal tomara unos datos como su edad, procedencia, estado civil, escolaridad, ocupación, seguidamente se le tomaran los signos vitales como la presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, y temperatura al mismo tiempo se le tomara su peso y talla, por último, se le realizara una serie de preguntas y respuestas en un cubículo privado.

¿Qué haremos con los resultados?

En la institución se realizará una base de datos recopilados que se almacenarán en un equipo protegido con contraseña la cual solo el investigador principal

tiene acceso, al finalizar el estudio probablemente publiquemos los resultados en una revista médica. Ninguna de estas publicaciones tendrá información personal suya. Si usted decide no participar no habrá ningún cambio en la atención.

¿Hay algún riesgo durante este procedimiento?

Habrà ciertas incomodidades que podrá experimentar porque en estos momentos se encuentra cansada y bajo medicamentos.

¿Tiene algún costo que participe en este estudio?

La participación será gratuita y será provisionado por el Hospital Mario Catarino Rivas. Su participación no genera ningún costo aparte y tampoco se le dará ningún incentivo económico por su participación.

¿Qué hacer si tengo duda o consulta?

Si tiene alguna molestia luego de salir de la clínica debe comunicarlo de inmediato con el médico que la atendió. Cualquier consulta sobre este estudio puede contactar con el Dr. Eduardo José Borjas Gutiérrez al 89771653. Si tiene duda sobre aspectos éticos de esta investigación llamar al centro de ética de investigación de la Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro y San Pablo al tel. +504 2561-3901.

Por la presente afirmo que he comprendido los procedimientos de este estudio y los resultados para mi salud.

Acepto la participación

No acepto la participación

Nombre de la participante: _____

Fecha: _____

Identidad de la participante o huella: _____

*Persona que aplica el consentimiento

Nombre: _____

Fecha: _____

Identidad: _____

Versión 1.0 junio 2019

Anexo 2

Instrumento de recolección de datos

“Incidencia de Trastornos Hipertensivos del Embarazo en un Hospital de II nivel, Honduras 2019”

Datos Generales

No. De Expediente _____

No. Encuesta _____

Investigador Principal: Eduardo Borjas, ASOCEM UNICAH-SPSP

1. Qué edad tiene _____ años

2. De donde proviene

rural _____

Urbano _____

3. Usted está

Soltero _____

Casado _____

Unión Libre _____

Viuda _____

4. Hasta qué grado llego

Primaria Completa _____

Primaria Incompleta _____

Secundaria Completa _____

Secundaria Incompleta _____

Educación superior _____

Analfabeta _____

5. A qué se dedica

Ama de casa _____

Estudiante _____

Trabaja _____

No Trabaja _____

6. Raza:

Mestizo _____

Blanca _____

indígena _____

negra _____

Datos Ginecológicos

7. Historia Gineco Obstetra:

G: _____ P: _____ C: _____ A: _____ O: _____ HV: _____ HM: _____

Antecedentes patológicos maternos

8. Padece usted de la presión alta (Hipertensión Arterial Crónica) si __ no ____
9. Padece usted de la azúcar (Diabetes Mellitus) si __ no ____
10. Padeció usted en su embarazo anterior de presiones elevadas (preeclampsia) si __ no __
11. Presento usted en su embarazo anterior un episodio de convulsión (Eclampsia) si ____ no ____

Dato Anamnesis

12. Usted presenta alguno de los siguientes signos y síntomas
 - Le duele la cabeza _____
 - Ve chispitas/lucecitas o mirra borroso _____
 - Siente que el Oído le zumba _____
 - Se le hinchan los pies _____
 - Le arde la boca del estómago _____
 - Usted ha presentado episodios convulsivos recientemente _____
 - Niega todo _____

Datos de signos Vitales

13. Presión arterial
 - PAS: _____ mmHg
 - PAD: _____ mmHg
14. Frecuencia Cardiaca _____ (por minuto)
15. Frecuencia Respiratorio _____ (por minuto)
16. Temperatura _____ (°C)

Datos antropométricos

17. Peso _____ kg
18. Talla _____ m
19. Índice de masa corporal (IMC) _____ kg/m²
20. Sabe usted cuanto pesaba antes del embarazo _____ kg

Datos Examen Físico

21. Presenta Hiperreflexia si __ no ____
22. Presenta edema de miembros inferiores: si ____ no ____

Datos Específicos

23. Edad gestacional _____
24. Porta carnet de control prenatales si ___ no ___
25. Número de controles prenatales _____
26. Tipo de trastorno hipertensivo
 Hipertensión Gestacional _____
 Hipertensión Arterial Crónica _____
 Preeclampsia _____
 Preeclampsia severa _____
 Hipertensión arterial crónica más preeclampsia sobre agregada _____
 eclampsia _____

Datos Laboratoriales

27. Análisis de sangre
 Leucocitos: _____ u/L
 Hemoglobina: _____ g/dl
 Hematocrito: _____ %
 Plaquetas _____ mm³

Datos de complicaciones maternas

28. Tipo de complicación
 Ninguna: _____
 Síndrome de HELLP _____
 Insuficiencia renal aguda _____
 Insuficiencia hepática _____
 Óbito _____
 Parto prematuro _____
 Corioamnionitis _____
 Retención de restos placentarios _____
 Eclampsia _____
 otros _____ (**Especifique**)

Datos de manejo terapéutico

29. Usos uterotónicos: Si ___ No ___
 cual: Oxitocina _____ Misoprostol _____
30. Usos antihipertensivos: Si ___ No ___
 cual: Hidralazina _____, Labetatol: _____, Nifedipina _____, Alfa-Metildopa _____
 otro _____ (**Especifique**)
31. Uso anticonvulsivantes: Si ___ No ___
 cual: Sulfato de magnesio _____, Fenitoína _____, otro _____ (**Especifique**)
32. Uso cortico esteroides si ___ no ___
 cual: Dexametasona _____, Betametasona _____

Datos del trabajo de parto

33. inicio del trabajo de parto: Espontaneo _____ Inducido _____, Conducción: _____

Datos del parto

34. Tipo de parto: Vaginal _____ Cesárea _____

35. El peso del RN. _____ gr

36. La talla del RN _____ cm

37. APGAR del RN: _____ al minuto y _____ a los cinco minutos

38. Sexo del RN: Femenino _____, Masculino _____

39. Condición del RN: Vivo _____, Muerto _____

Versión 1.0 junio 2019

Indicadores de bienestar subjetivo de personas con discapacidad, sus familiares y profesionales que trabajan con personas con discapacidad

Indicators of subjective well-being of people with disabilities, their families and professionals who work with people with disabilities

Daniel Sojuel *, Donald González-Aguilar , Evelyn Rodríguez-Cisneros

Escuela de Ciencias Psicológicas Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: dsojuel@psicousac.edu.gt

Recibido: 7 de febrero 2020 / Revisión: 17 de febrero 2021 / Aceptado: 5 de agosto 2021

Resumen

La mayoría de literatura sobre bienestar subjetivo (BS) no está centrada en personas con discapacidad, lo cual se vuelve una necesidad para países en desarrollo al querer aportar datos a organizaciones o profesionales de la psicología para la toma de decisiones basadas en evidencia en sus iniciativas o práctica profesional. El objetivo de este artículo es presentar, con un alcance descriptivo, la triangulación de indicadores cuantitativos y cualitativos del BS de personas con discapacidad, familiares y trabajadores de organizaciones de y para personas con discapacidad en el departamento de Sololá, Guatemala. El enfoque de la investigación fue mixto. Se recolectó información a través de una encuesta sociodemográfica, la Escala de Satisfacción Con la Vida (SWLS), la Escala de Afecto Positivo y Negativo (SPANAS), además una entrevista semiestructurada. Se evaluó 84 personas, 19 personas con discapacidad, 32 familiares de personas con discapacidad y 33 trabajadores. Las Escalas SWLS (ω de McDonald = .7) y SPANAS (ω de McDonald = .8) tienen un nivel aceptable de confiabilidad. La satisfacción con la vida correlacionó negativamente con el afecto negativo, pero la fuerza fue débil ($r_s = -.28$, $n = 97$, $p = .009$). El 76% de la muestra se encontró en un nivel muy alto de satisfacción con la vida y 21% refirió un alto estado afectivo negativo. En el análisis cualitativo, se estableció que, la participación en actividades productivas o recreativas, la convivencia entre redes de apoyo y el cumplimiento de metas personales son situaciones que aportan en el bienestar subjetivo.

Palabras claves: Calidad de vida, satisfacción con la vida, bienestar psicológico, apoyo social, inclusión social

Abstract

Most of the literature on subjective well-being (SWB) is not focused on people with disabilities, which becomes a necessity for developing countries when they want to provide data to organizations or psychology professionals to make evidence-based decisions in their initiatives or professional practice. The aim of this study is to present, with a descriptive scope, the triangulation of quantitative and qualitative indicators of the SWB of people with disabilities, family members and workers of organizations of and for people with disabilities in the department of Sololá, Guatemala. The research was done with a mixed method approach. Data was collected through a sociodemographic survey, the Satisfaction With Life Scale (SWLS), the Positive and Negative Affect Scale (SPANAS), and a semi-structured interview. The sample consisted of 84 people were evaluated, 19 people with disabilities, 32 relatives of people with disabilities and 33 workers. The SWLS (McDonald's $\omega = .7$) and SPANAS (McDonald's $\omega = .8$) scales have an acceptable level of reliability. Satisfaction with life was negatively correlated with negative affect, but strength was weak ($r_s = -.28$, $n = 97$, $p = .009$). Also, 76% of the sample had a very high level of satisfaction with life and 21% reported a high negative affective state. In the qualitative analysis, it was established that participation in productive or recreational activities, coexistence between support networks and the fulfillment of personal goals are situations that contribute to subjective well-being.

Keywords: Quality of life, satisfaction with life, psychological well-being, social support, social inclusion



Introducción

A través de una encuesta poblacional de discapacidad, en 2016 se estableció para la región suroeste de Guatemala, en la que se encuentra el departamento de Sololá, una prevalencia de 10.4% de discapacidad (Centro Internacional para Evidencia de Discapacidad [ICED], 2016). A partir de la base de datos del Censo de población realizado en 2018 en Guatemala (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2020), simulando los criterios de inclusión para la prevalencia utilizados por ICED (2016) a excepción de la evaluación física, se establece una prevalencia de 8.8% a nivel nacional, 8.8% en la región suroeste y 7.7% en Sololá. Este dato de prevalencia se ubica en el límite inferior de los intervalos de confianza brindados por ICED (2016).

En este contexto, en Guatemala, organizaciones de sociedad civil en cooperación con instituciones del estado, realizan distintas acciones en pro de las personas con discapacidad, principalmente para garantizar la igualdad de oportunidades de participación en sociedad y concientizar a la población en general sobre la discapacidad, pero también sobre la importancia de la salud mental.

Estas acciones son fundamentales para justificar la investigación sobre la salud mental de aquellas personas que conforman las redes sociales de apoyo para las personas con discapacidad, donde se encuentran las personas con discapacidad, sus familiares y trabajadores de organizaciones de y para personas con discapacidad.

En el estudio de la salud mental, a partir del siglo 20 el énfasis fue más allá de la patología, pues la medición de la felicidad, tratada en términos de bienestar subjetivo ha adquirido gran relevancia (Diener et al., 2009).

El bienestar subjetivo (BS) es definido como la evaluación general que las personas hacen sobre sus vidas y experiencias emocionales (Diener et al., 1999). El bienestar subjetivo se refiere a las percepciones de las personas sobre lo que constituye una calidad de vida buena o mejorada, y el grado en el que las personas están satisfechas de que son capaces de alcanzar los objetivos que creen que son necesarios para llevar una buena vida (Roelen & Camfiel, 2015).

El BS tiene dos componentes, uno cognitivo y uno afectivo. El componente cognitivo tiene que ver con la satisfacción con la vida, esta se entiende desde un proceso de introspección, donde el individuo evalúa la calidad de su vida, con base en sus propios criterios, esta generalización de la satisfacción permite

que la persona puede evaluar su vida en las áreas que considere más significativas para referir el grado de satisfacción, pero adicional a esto la satisfacción con la vida también puede tomar aspectos del pasado de la persona y del presente, por último la cultura de las personas también puede verse reflejada en la satisfacción con la vida (Pavot & Diener, 1993).

El componente afectivo del BS tiene que ver con el afecto positivo y negativo. El afecto positivo refleja la medida en que una persona siente ganas de vivir, más que no sentirse angustiado, el afecto positivo requiere una participación activa y entusiasta en la vida cotidiana. El afecto positivo alto se define por palabras tales como excitado, fuerte y eufórico, que expresa energía y compromiso placentero, mientras que el afecto negativo alto representa la medida en que una persona se siente molesta, angustiada, nerviosa, culpable o tensa (Watson & colaboradores 1988).

El estudio del bienestar subjetivo con personas con discapacidad, familiares y trabajadores de organizaciones de y para personas con discapacidad es necesario por tres razones basadas en propuestas de Diener y colaboradores (2009): (a) primero por los beneficios de niveles altos de bienestar subjetivo; (b) porque el bienestar subjetivo es un indicador de la calidad de vida, junto a otros indicadores económicos y sociales, además de ello, en el campo académico es información importante para evaluar a diferentes grupos con características específicas; (c) por último, su estudio es ampliamente necesario para aportar evidencia científica para los múltiples programas en pro de las personas con discapacidad en la región Centroamericana.

El objetivo de este artículo es presentar, con un alcance descriptivo, la triangulación de indicadores cuantitativos y cualitativos del BS de personas con discapacidad, familiares y trabajadores de organizaciones de y para personas con discapacidad en el departamento de Sololá, Guatemala. Esta propuesta es un acercamiento relevante a la investigación en psicología y discapacidad y los resultados serán útiles para aportar en la toma de decisiones basadas en evidencia desde instituciones no gubernamentales o gubernamentales enfocadas en discapacidad. Por otro lado, el sistema de recolección de datos que se describirá en el apartado de Materiales y Métodos puede seguir siendo usado para futuras investigaciones, especialmente útiles para la ruralidad de Guatemala, pero también para otros contextos, como centros de práctica psicológica para apoyar en la evaluación de pacientes o en la docencia en el aprendizaje de estrategias de recolección de datos en psicología.

Materiales y Métodos

La investigación, buscando profundizar e integrar diferentes fuentes de información, tuvo un enfoque mixto desde el método no experimental para el área cuantitativa y el método de la teoría fundamentada para el área cualitativa. Se realizó un muestreo no probabilístico, basado en la disponibilidad de los participantes. Se conformó la muestra con 84 personas de cinco organizaciones que realizan trabajo integral (salud, educación y área laboral) con personas con discapacidad en el departamento de Sololá, las cuales forman parte de la Asociación Coordinadora de Organizaciones de y Para Personas con Discapacidad (Acopedis): (a) Senderos de Maíz, ubicada en el municipio de Panajachel, (b) Asopadis, ubicada en San Lucas Tolimán, (c) Centro Maya, ubicada en San Juan la Laguna, (d), Somos hijos del Lago, ubicada en San Pedro la Laguna, y (e) Adisa, ubicada en Santiago Atitlán. Se recopiló información de tres grupos en cada organización: personas con discapacidad que son usuarios de algunos de los servicios ofrecidos, familiares de personas con discapacidad y trabajadores de las organizaciones (salud, educación y administrativos).

Instrumentos

Encuesta sociodemográfica

Se recopiló la información de las siguientes variables: municipio, organización a la que pertenece, tipo de discapacidad (para personas con discapacidad y familiares), tipo de parentesco con la persona con discapacidad, sexo, edad, autoidentificación étnica, comunidad lingüística y nivel académico.

Escala de Satisfacción con la Vida (SWLS)

La escala de Satisfacción con la vida, desarrollada por Diener y colaboradores (1985) es un instrumento unifactorial que consta de cinco afirmaciones que refieren a la valoración cognitiva del bienestar subjetivo: “En la mayoría de los sentidos mi vida se acerca a mi ideal”; “Las condiciones de mi vida son excelentes”; “Estoy satisfecho/a con mi vida”; “Hasta ahora he conseguido las cosas importantes que quiero en la vida”; “Si tuviera que vivir mi vida de nuevo, no cambiaría casi nada”. Las afirmaciones se calificaron en una escala Likert de cinco puntos siguiendo las

recomendaciones de Kobau y colaboradores (2010): 1, “Totalmente de acuerdo”; 2, “Algo en desacuerdo”; 3, “Ni de acuerdo, ni en desacuerdo”; 4, “Algo de acuerdo”; 5, “Totalmente de acuerdo”. Los puntajes de cada ítem se suman para tener un total que varía de cinco a 25 puntos. Los puntajes totales se pueden clasificar de la siguiente manera: Muy alta satisfacción con la vida (20-25 puntos); Alta satisfacción con la vida (15-19 puntos); Ni baja ni alta satisfacción con la vida (10-14 puntos); y Baja satisfacción con la vida (5-9 puntos).

Escala de Afecto Positivo y Negativo (SPANAS)

Se utilizó la versión en español de la Escala de Afecto Positivo y Negativo (SPANAS) desarrollada por Joiner et al., (1997). Esta escala representa la valoración afectiva del bienestar subjetivo. Cuenta con 20 palabras, 10 que representan sentimientos y emociones positivas y 10 negativas. Cada participante debía responder la intensidad de la experiencia de los 20 sentimientos y emociones con un marco de referencia de un mes hacia atrás. Las respuestas se calificaron en una escala Likert de cinco puntos: 1, “Levemente o casi nada”; 2, “Un poco”; 3, “Moderadamente”; 4, “Bastante”; 5, “Extremadamente”. Al realizar la sumatoria de los ítems de cada escala por separado (en la Tabla 1 se observan los ítems correspondientes a cada escala), se pueden interpretar de la siguiente manera: Muy alto afecto positivo o negativo (41-50 puntos); Alto afecto positivo o negativo (31-40 puntos); Ni bajo, ni alto afecto positivo o negativo (21-30 puntos); Bajo afecto positivo o negativo (10-20).

Se hizo modificaciones a algunas palabras de la escala para su mejor comprensión, además se incluyó una tabla para los acompañantes y traductores con el fin de manejar las mismas definiciones para cada palabra y hacer la diferenciación de palabras como asustado y atemorizado que tienen una traducción e interpretación muy similar en idiomas mayas y lengua de señas. Estas definiciones se pueden observar en la Tabla 1. Las palabras que fueron ajustadas fueron: “orgullosa” por “orgullosa de usted mismo”, ya que esta daba a entender arrogancia en vez de orgullo como una valoración positiva. También se cambió “estimulado” por “emocionado” porque se considera una traducción de “Excited” mejor entendida en el contexto, misma razón por la que se cambió “Miedoso” por “Intranquilo” al ser una mejor traducción en el contexto de “Jittery”.

Tabla 1
Definiciones de Escala de Afecto Positivo y Negativo (SPANAS)

Ítem	Escala correspondiente	Definición
Interesado	Afecto positivo	Refleja el interés por la vida, por las actividades que se realizan y por lo que hay alrededor.
Irritable	Afecto negativo	Refleja la facilidad en que cualquier situación haga sentirse “irritado” a la persona.
Entusiasmado	Afecto positivo	Tener o mostrar goce intenso ante un hecho o situación en la vida.
Tenso con malestar	Afecto negativo	Sentimiento físico relacionado al estrés, regularmente se ubica en el cuello, pero no exclusivamente.
Disgustado, molesto	Afecto negativo	Enojado por alguna situación vivida
Fuerte; enérgico	Afecto positivo	Estar lleno de energía en las actividades, o tener las fuerzas para trabajar o hacer diferentes actividades. También puede verse como una forma de sentirse, aunque no se tengan actividades que requieran de fuerza física.
Orgulloso de usted mismo	Afecto positivo	Sentimiento positivo de haber logrado un objetivo o de estar feliz con uno mismo, muy diferente de ser orgulloso sinónimo de “ser creído”.
Temeroso, atemorizado	Afecto negativo	Miedo que se siente al considerar que algo perjudicial o negativo ocurra o haya ocurrido. Preocupado de que algo indeseable ocurrirá o se hará.
Avergonzado	Afecto negativo	Sentimientos de vergüenza.
Inspirado	Afecto positivo	Animado, o lleno de las ganas de hacer algo, como si fuera dado por algo divino, alguien especial o la persona misma.
Nervioso	Afecto negativo	Alterarse o irritarse por una cosa o con una persona.
Emocionado	Afecto positivo	Sentimiento positivo causado por alguna situación.
Decidido	Afecto positivo	Que la persona se siente firme y segura de algo.
Atento	Afecto positivo	De poner atención cuando se necesita.
Intranquilo	Afecto negativo	Que no tiene tranquilidad física o interna.
Activo	Afecto positivo	Que realiza muchas actividades, que se es productivo.
Asustado	Afecto negativo	Impresión momentánea de miedo causada por algo que aparece u ocurre de forma repentina e inesperada y que generalmente altera o agita la respiración.
Culpable	Afecto negativo	Que la persona siente culpa por alguna situación de su vida.
Alerta, despierto	Afecto positivo	Situación de vigilancia, atención constante alrededor.
Hostil	Afecto negativo	Agresivo, enojado o antipático

Cuestionario para entrevista semiestructurada

Relacionado al bienestar subjetivo, se incluyeron distintas preguntas para cada grupo. Para las personas con discapacidad se incluyeron las categorías: (a) relación del apoyo por parte de familiares, amigos y trabajadores de las organizaciones con el bienestar personal, y (b) relación de participación en alguno de los servicios que brindan las organizaciones con el bienestar personal. Para los familiares se incluyó preguntas relacionadas a la forma en que el apoyo recibido por las organizaciones repercute en la familia y para los trabajadores de las organizaciones se preguntó sobre cómo el trabajo que realizan se relaciona con su bienestar.

Procedimiento

Se realizó tres tipos de traducción a los instrumentos utilizados, una al español únicamente para la escala SWLS, y para las escalas SPANAS y SWLS se realizaron traducciones al tz'utujil y al kaqchikel (Apéndices A al D en archivos complementarios), esto se realizó para garantizar la inclusión de participantes en la muestra con un idioma materno distinto al español. Con el apoyo de la Tabla 1, estas traducciones se realizaron con el apoyo de dos maestros con dominio de escritura del tz'utujil y dos personas del equipo de Acopedis en la revisión del tz'utujil y kaqchikel. Se realizaron los ajustes que estas personas solicitaron en los instrumentos. Por otro lado, se trabajó con cuatro mujeres profesionales en la interpretación a lengua de señas de los instrumentos a utilizar, cada una llevó un proceso de familiarización con los instrumentos en español para tener una estructura básica de la interpretación en lengua de señas que se adaptó a las dudas que presentaron los participantes al momento de la recopilación de información.

Para la recopilación de información se utilizó la técnica de entrevista personal asistida por ordenador (CAPI) con el software CSpro. Se programaron los instrumentos en idioma español, tz'utujil y kaqchikel para ser aplicados en *tablets* con sistema operativo Android. También se elaboró material de apoyo para responder y recordar el significado de la escala Likert de 1 al 5 para la escala SPANAS y 1 al 7 en la escala SWLS. Este material consistió en un cartel resistente, con imágenes de cinco termómetros con distinta intensidad que reflejaba cada una de las opciones de respuesta.

Con las herramientas listas, se procedió a la realización de una prueba piloto con 10 personas para hacer ajustes al sistema de captura, esto dio resultado cambios en las traducciones de los ítems y en la escala SWLS hacia una medición de 1 a 5 para igualar la forma de respuesta en ambas escalas.

Posterior a los ajustes necesarios, con un encargado designado de cada organización de las cinco seleccionadas, se hicieron citas en hogares o se estableció un día para recibir a las personas en las instalaciones estas para completar la recopilación de información.

Procesamiento y análisis de datos

Con el uso del software CSPro, la captura de datos tuvo una estructura de hogares, es decir se registró en un mismo grupo, la información de familiares y personas con discapacidad, esto con motivos de futuros análisis, de la misma forma se registró la información de trabajadores según la organización a la que pertenecen. Se llevó a cabo un proceso de limpieza de la base de datos, para eliminar registros en blanco creados por la manipulación del sistema en el campo y la corrección de inconsistencias en el llenado de información demográfica. Se hizo la exportación de dos bases de datos a formato “.csv” para proceder con el análisis de datos con el software SPSS, el cual comenzó con la concatenación de ambas bases de datos, una correspondiente a las personas con discapacidad y familiares y la otra a trabajadores de las organizaciones.

Se generó una tabla compuesta con los resultados descriptivos de las escalas utilizadas, desagregando la información según el tipo de participante en el estudio. Para cada escala evaluada se hizo un cálculo de normalidad de los datos recabados con la prueba de Shapiro Wilk; se utilizó la prueba Omega (ω) de McDonald, estableciendo un punto de corte de .7 para determinar la confiabilidad de los datos; se calculó la medida de adecuación muestral de Kaiser-Myer-Olkin como indicador mínimo de validez de constructo, además de una correlación de Spearman entre las escalas evaluadas para determinar la validez convergente; por último, se hizo una comparación de los resultados de ambas escalas evaluadas con la prueba Kruskal-Wallis entre tipo de participantes. En las pruebas de hipótesis se estableció un nivel de significancia de .05.

Para la información cualitativa, se utilizó el software Nvivo12 Pro, realizando análisis de vídeo directamente, generando categorías y memos analíticos.

Se seleccionaron temas de interés con la temporalidad especificada en cada video, para transcribir extractos de las entrevistas con fines de análisis y discusión de resultados.

Consideraciones éticas

Se utilizó un consentimiento informado para los participantes. Se aclaró que la participación en el estudio era completamente voluntaria, sin existir ningún tipo de consecuencia desfavorable en caso de no aceptar participar. Se indicó que era posible retirarse en el momento que la persona desee. Se aseguró que la participación en el estudio no significaba ningún gasto. En el transcurso de la entrevista los participantes tenían la oportunidad de solicitar información actualizada sobre el estudio a los investigadores responsables. Se solicitó el permiso de grabar la sesión en video para poder transcribir la información relevante para el análisis. Se aseguró la confidencialidad de la información recabada, no siendo usada para ningún otro propósito fuera de los de la investigación, se aclaró que no se revelaría la identidad de forma directa de los participantes. Una vez transcritas las entrevistas, el archivo con el audio de las grabaciones se destruirá después de dos años a partir de la entrevista. Se indicó a los participantes que, al preferir no firmar el documento, su consentimiento para participar en el estudio podía ser grabado.

Resultados

Descripción de la muestra

La muestra se conformó por 33 trabajadores de las organizaciones (12 de salud, 12 de educación, 5 directivos y 5 administrativos); 19 personas con discapacidad y 32 familiares de personas con discapacidad. La edad de los trabajadores estuvo en un rango de 21 a 63 años ($M = 32$, $SD = 10$); el rango de edad para personas con discapacidad fue de 18 a 31 años ($M = 25$, $SD = 5$); y para familiares de personas con discapacidad fue de 18 a 78 años ($M = 45$, $SD = 15$). Se presentan las características de la muestra con detalle en la Tabla 2 y en la Tabla 3 se presentan estadísticos descriptivos para cada una de las escalas evaluadas, desagregadas por tipo de participante.

Confiabilidad y validez de los instrumentos

Según la prueba Shapiro Wilk, se encontró que los datos para la escala SWLS no son normales ($p < .001$), mientras que los datos para la escala de afecto positivo fueron normales ($p = .2$), el mismo resultado se encontró para la escala de afecto negativo ($p = .08$).

Se encontró que la Escala de Satisfacción con la Vida (SWLS) es confiable en un nivel aceptable (5 ítems; ω de McDonald = .7) y la Escala de Afecto Positivo y Negativo (Spanas) es confiable en un nivel bueno (20 ítems; ω de McDonald = .8). En cuanto a las subescalas de Spanas, la escala de afecto positivo resultó confiable en un nivel aceptable (10 ítems; ω de McDonald = .7) y la escala de afecto negativo resultó confiable en un nivel bueno (10 ítems; ω de McDonald = .8).

Para la escala SWLS, el análisis de componentes principales para esta escala demostró que los cinco ítems corresponden a un solo componente, tal y como se propone en la escala utilizada. La medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin, con una rotación oblim, indicó que la fuerza de las relaciones entre las variables fue regular ($KMO = .7$); esto junto a los resultados de la prueba de esfericidad de Bartlett ($\chi^2(10, N = 97) = 58.97$, $p < .001$) permite asegurar que los resultados del instrumento se puedan someter a un análisis factorial, esto para brindar mayor robustez al hallazgo de que la escala está compuesta por un único componente, el cual entonces podrá ser entendido como único factor (satisfacción con la vida).

También, la fuerza de las relaciones entre las variables para la escala Spanas fue regular ($KMO = .7$) y la prueba de esfericidad de Bartlett resultó significativa ($\chi^2(190, N = 97) = 549.79$, $p < .001$). Al especificar la extracción de dos componentes en el análisis de componentes principales, los ítems que corresponden a cada escala se posicionan correctamente según afecto positivo y negativo.

Como indicador de validez convergente se realizó una correlación de Spearman entre la escala SWLS con cada una de las subescalas de Spanas y se observó que la satisfacción con la vida correlaciona negativamente con el afecto negativo, pero la fuerza es débil ($r_s = -.28$, $n = 97$, $p = .009$). Los resultados según los puntos de corte para ambas escalas se pueden observar en la Tabla 4 en donde se desagregan según sexo, autoidentificación étnica y el tipo de participante.

Tabla 2
Características de la muestra

Características de la muestra	Profesionales		Personas con discapacidad		Familiares		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Número de participantes	33	100	19	100	32	100	84	100
Municipio								
Sololá	0	0	1	5	1	3	2	2
Panajachel	7	21	5	26	5	16	17	20
San Antonio Palopó	0	0	2	11	2	6	4	4
San Lucas Tolimán	4	12	3	16	7	22	14	19
San Juan la Laguna	5	15	2	11	2	6	9	9
San Pedro la Laguna	6	18	1	5	3	9	10	12
Santiago Atitlán	11	33	5	26	12	38	28	34
Organización a la que pertenece								
Adisa	11	33	5	26	12	38	28	34
Asopadis	4	12	5	26	9	28	18	23
Senderos de maíz	6	18	6	32	6	19	18	21
Centro maya	5	15	2	11	2	6	9	9
Somos hijos del lago	6	18	1	5	3	9	10	12
Acopedis	1	3	0	0	0	0	1	1
Sexo								
Hombre	6	18	11	58	4	13	21	27
Mujer	27	82	8	42	28	88	63	73
Autoidentificación étnica								
Maya	23	70	13	68	27	84	63	75
Mestizo	2	6	2	11	2	6	6	7
Ladino	6	18	4	21	3	9	13	15
No declarado	2	6	0	0	0	0	2	2
Comunidad lingüística								
Tz'utujil	15	45	7	37	15	47	37	44
Kaqchikel	3	9	4	21	8	25	15	18
K'iche'í	2	6	0	0	0	0	2	2
Q'eqchi'í	0	0	0	0	0	0	0	0
Otro	0	0	2	11	1	3	3	3
No aplica	11	33	6	32	8	25	25	33
No declarado	2	6	0	0	0	0	2	2

Tabla 2 (Continuación)

Características de la muestra	Profesionales		Personas con discapacidad		Familiares		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Nivel académico								
Ninguno	0	0	1	5	11	34	12	12
Preprimaria	0	0	2	11	3	9	5	9
Primaria	1	3	5	26	7	22	13	20
Básico	1	3	3	16	3	9	7	8
Diversificado	11	33	7	37	7	22	25	26
Licenciatura	20	61	1	5	1	3	22	23
Maestría	0	0	0	0	0	0	0	0
No declarado	0	0	0	0	0	0	0	2
Tipo de discapacidad ^a								
Total	-	-	19	100	32	100	51	100
Visual	-	-	5	26	6	19	11	22
Auditiva	-	-	8	42	11	34	19	37
De movimiento	-	-	6	32	15	47	21	41
Parentesco con personas con discapacidad								
Total	-	-	-	-	-	-	32	100
Madre/padre	-	-	-	-	-	-	26	81
Hermana/hermano	-	-	-	-	-	-	3	9
Otra persona familiar	-	-	-	-	-	-	3	9

Nota. ^aEl número de personas con discapacidad y familiares de personas con discapacidad es distinto debido a que no se logró entrevistar a algunas personas de ambos grupos.

Tabla 3
Estadísticos descriptivos de las escalas sobre bienestar subjetivo, desagregadas por tipo de participante del estudio

Estadísticos descriptivos	Escala de Satisfacción con la vida (SWLS)		Escala de Afecto Positivo (SPANAS)		Escala de Afecto Negativo (SPANAS)		
	Trabajadores de organizaciones para personas con discapacidad	Personas con discapacidad	Familiares de personas con discapacidad	Familiares de personas con discapacidad	Trabajadores de organizaciones para personas con discapacidad	Personas con discapacidad	Familiares de personas con discapacidad
Muestra	33	19	32	33	33	19	32
Media	22.82	21.32	20.84	39.82	37.42	34.53	24.16
Desviación estándar	1.93	2.94	3.96	4.81	6.27	6.17	7.92
Valor mínimo	18	16	6	28	27	23	10
Valor máximo	25	25	25	47	49	48	45

Tabla 4
Indicadores cuantitativos de bienestar subjetivo

Indicadores cuantitativos de bienestar subjetivo	Sexo		Autoidentificación étnica						Tipo de participante				Muestra total							
	Hombres		Mujeres		Maya	Mestizo	Ladino	No declarado	Trabajadores de organizaciones para personas con discapacidad	Personas con discapacidad	Familiares con discapacidad									
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%				
Número de participantes	21	100	63	100	63	100	13	100	2	100	33	100	19	100	32	100	84	100		
Escala de Satisfacción con la vida (SWLS)																				
Baja satisfacción con la vida (5-9 puntos)	0	0	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	
Alta Satisfacción con la vida (15-19 puntos)	4	19	15	24	14	22	4	31	0	0	3	9	6	32	10	31	19	23		
Muy alta satisfacción con la vida (20-25 puntos)	17	81	47	75	48	76	9	69	2	100	30	91	13	68	21	66	64	76		
Escala de Afecto Positivo y Negativo (SPANAS)																				
Afecto positivo																				
Ni bajo ni alto afecto positivo (21-30 puntos)	3	14	9	14	7	11	0	0	5	38	0	0	1	3	16	8	25	12	14	
Alto afecto positivo (31-40 puntos)	10	48	33	52	32	51	3	50	6	46	2	100	15	45	10	53	18	56	43	51
Muy alto afecto positivo (41-50 puntos)	8	38	21	33	24	38	3	50	2	15	0	0	17	52	6	32	6	19	29	35
Afecto negativo																				
Bajo afecto negativo (10-20 puntos)	3	14	26	41	21	33	3	50	3	23	2	100	17	52	3	16	9	28	29	35
Ni bajo ni alto afecto negativo (21-30 puntos)	11	52	24	38	27	43	3	50	5	38	0	0	7	21	11	58	17	53	35	42
Alto afecto negativo (31-40 puntos)	6	29	12	19	14	22	0	0	4	31	0	0	8	24	5	26	5	16	18	21
Muy alto afecto negativo (41-50 puntos)	1	5	1	2	1	2	0	0	1	8	0	0	1	3	0	0	1	3	2	2

También se realizó una comparación entre participantes en la satisfacción con la vida y el afecto positivo y negativo con la prueba Kruskal Wallis. Solo se encontró diferencia significativa en el afecto positivo entre los participantes del estudio, $\chi^2(2) = 12.5$, $p = .002$, con un rango medio de 52.97 para los trabajadores de las organizaciones, 31.61 para familiares de personas con discapacidad y 42.66 para personas con discapacidad.

Indicadores cualitativos de bienestar subjetivo

Para las personas con discapacidad, la categoría “relación del apoyo por parte de familiares, amigos y trabajadores de las organizaciones con el bienestar personal”, se puede detallar con los siguientes hallazgos a partir de la agrupación de respuestas a cada una de las preguntas de la entrevista: (a) existe un reconocimiento de que la familia brinda sustento emocional, compañía y amistad; y la organización brinda servicios de rehabilitación que permiten el alcance de mayor satisfacción con la vida; (b) a quien le dan mayor confianza, el verdadero amigo o amiga, es quien los trata con dignidad y por eso algunas personas refieren tener pocos amigos, en este sentido, se encuentra que un trato condescendiente afecta negativamente en el bienestar que, pues da el mensaje “tú no sabes pensar”, y para los adultos un mensaje de “eres un niño o niña”; (c) salir a la calle, tener nuevas experiencias en sus comunidades afecta positivamente el bienestar; (d) cuando se indaga con profundidad sobre las creencias que tienen de sí mismos, es muy posible encontrar una lucha con la idea del empoderamiento, con la idea de los propios derechos y de ser parte de la diversidad humana, y también refieren que constantemente tratan de pensar positivo con el apoyo familiar y de las organizaciones, pero que en ocasiones estos pensamientos no pueden mantenerse y prevalecen estados emocionales negativos.

Con relación a la categoría “relación de participación en alguno de los servicios que brindan las organizaciones con el bienestar personal” las personas con discapacidad refieren que: (a) una fuente de bienestar de personas involucradas en algún proceso educativo es la percepción de apoyo en actividades académicas; (b) la convivencia entre personas con el mismo tipo de discapacidad es relevante, al generar un sentido de identidad y amistad que puede influenciar la satisfacción con la vida; (c) participar en actividades de rehabilitación y ocupacionales, como los huertos,

la artesanía, la cocina brindan satisfacción con la vida y aportan a la identidad personal; (d) participar en deporte, como baloncesto, bocha o atletismo también es una fuente de bienestar físico y emocional; (e) se refiere bienestar personal al recibir apoyo específico como en temas de alimentación, apoyo económico, becas, transporte, terapias, consultas médicas, medicina e inserción educativa y laboral; (g) las personas con discapacidad que mencionan recibir apoyo, tienen más facilidades para aprovechar los recursos de las organizaciones, es decir, utilizar de manera óptima las instalaciones, asistir a terapias físicas y psicológicas, cumplir con citas médicas y participar en actividades que la organización ofrece.

Para los familiares de personas con discapacidad se encontró que: (a) refieren la buena relación que hay con los trabajadores de las organizaciones y que recibir un trato cálido permite tener más confianza en los procesos; (b) las amistades que se forman con familiares de otras personas con discapacidad que asisten a las organizaciones ayudan a fortalecer las redes de apoyo y sentirse acompañados; (c) las madres refieren valorar más la vida, desde el reconocimiento que no todos la viven de la misma forma, desde la unión familiar y el apoyo mutuo; (d) las madres reflejan que ver a sus hijos e hijas desarrollando nuevas habilidades, teniendo aprendizajes hacia una vida con mayor independencia les da significado a sus vidas, reflejando deseos de estar allí cuando tengan logros; (e) algunas madres reconocen que el recibir apoyo para sus hijos representa apoyo para ellas, además, mencionan un cambio radical en su forma de ver la vida, con mayor compromiso con el futuro de sus hijos e hijas y el establecimiento de metas que representan sacrificios para apoyar en la independencia de sus familiares; (f) reconocer beneficios personales al participar en las organizaciones, está relacionado con el nivel en que los familiares se involucran en el proceso de los hijos e hijas, habiendo menos participación de padres que de madres.

Para los trabajadores se encontró que el trabajo con personas con discapacidad cambió su forma de relacionarse con la comunidad. También, teniendo en cuenta que la mayoría de los proyectos en los que trabajan son financiados a través de recaudación de fondos o donaciones, sus sueldos suelen ser percibidos como insuficientes, principalmente por la presencia de gastos necesarios que deben aportar a sus familias y en otros casos, los pagos o complementos de becas de estudios. A pesar de lo anterior, se identificó que la satisfacción que da el trabajo que realizan modera el afecto negativo que se puede generar ante tal

percepción y el estrés laboral. Otro tema relacionado a la aceptación de los sueldos que reciben los trabajadores es la cantidad de aprendizajes y experiencias que se adquieren en el trabajo, elementos que no siempre se cubren en su formación universitaria.

Discusión

En cuanto al BS, Ueda y Okawa (2003) manifiestan que es necesario considerar la experiencia subjetiva de las personas con discapacidad pues es información relevante para aportar a la evidencia en el tema de la discapacidad y con esto poder apoyar en a las comunidades hacia una mejor convivencia desde la inclusión. A partir del presente estudio se expande esta necesidad hacia los familiares y trabajadores de organizaciones de y para personas con discapacidad.

BS de personas con discapacidad

Se conoce que la forma de valorar cognitivamente el bienestar subjetivo en niveles altos modera los niveles de dolor físico cuando el caso aplique, pero también permite menores niveles de sintomatología depresiva (Furrer et al., 2019). Ese es el caso de las personas con discapacidad que participaron en el estudio, al observar los indicadores de BS en la Tabla 4 (68 % con muy alta satisfacción con la vida, 32% con muy alto afecto positivo), los cuales se pueden profundizar con los hallazgos cualitativos, en donde se manifiestan diferentes experiencias que brindan sentido de identidad, como los nuevos retos o las relaciones con amistades cercanas. Apoyando estos resultados, Bouffard y Crocker (1992) plantean que para las personas con discapacidad, que la percepción de retos, como la consecución de metas personales se relaciona con alto afecto positivo, como se ve en la Tabla 4. A pesar de los altos niveles de satisfacción con la vida y afecto positivo, es importante tener en cuenta que existen personas que reportan altos niveles de afecto negativo (26% con alto afecto negativo) lo cual puede tener que ver con la severidad de la discapacidad, dinámica familiar o inclusión social.

La información cualitativa en las categorías “relación del apoyo por parte de familiares, amigos y trabajadores de las organizaciones con el bienestar personal” y “relación de participación en alguno de los servicios que brindan las organizaciones con el bienestar personal” brindan mayor evidencia a la aportada por Vera y colaboradores (2018) que indican que al-

gunas variables asociadas a niveles altos de bienestar subjetivo en personas con discapacidad fueron el participar de las redes sociales y la confianza en amistades; mientras que los niveles bajos se relacionan con la falta de confianza en familiares y la falta de amistades.

Específicamente sobre la alta valoración que se brindó a la libertad y las nuevas experiencias por parte de las personas con discapacidad, se relaciona a los hallazgos de Hammel y colaboradores (2008) al explicar que las personas con discapacidad suelen manifestar la necesidad de ser libres para definir y buscar la participación deseada en sus propios términos, en lugar de cumplir con las normas sociales predeterminadas. Esto quiere decir que fomentar la libertad en las actividades que pueden hacer las personas con discapacidad influye positivamente en el bienestar, principalmente porque se vive en un contexto en donde los algunos cuidadores de personas con discapacidad tratan de mantenerlos en los hogares con la idea de protección y en otros casos, por prejuicios hacia la discapacidad, esto sucede principalmente si la persona con discapacidad es una mujer (Callus et al., 2019; Pettinicchio & Maroto, 2017).

BS de familiares de personas con discapacidad

En el estudio se encontró que casi todos los familiares reportaron una alta o muy alta satisfacción con la vida (66% con muy alta satisfacción con la vida, 56% con alto afecto positivo y 28% con bajo afecto negativo), esto puede tener que ver con que toda la muestra ya forma parte de los programas para personas con discapacidad en la región tz'utujil, que aunque no es un factor explicativo debido a las características del diseño de este estudio, es una característica de la muestra que la diferencia de las reportadas en otros estudios (Li et al., 2015; van Campen & van Santvoort, 2013).

Los resultados cualitativos reportados para familiares de personas con discapacidad, relacionados con el bienestar que produce el saber que sus hijas e hijos desarrollan nuevas habilidades, aprendizajes y logros, además del apoyo que reciben de las organizaciones fortalecen los hallazgos de Fekete y colaboradores (2019) quienes reportan que cuidadores de personas con discapacidad manifiestan mayor afecto positivo cuando perciben que sus familiares tienen mayor control en sus actividades.

Por otro lado, los niveles de afecto positivo en su mayoría son altos y pueden estar relacionados con el apoyo social percibido, como se reporta en el estudio de Halstead y colaboradores (2018). Con respecto a lo

que reportan las madres sobre los beneficios personales que se reconocen en la participación de redes sociales de apoyo, se sabe que cuanto mayor sea el nivel de valoración positiva que las madres puedan identificar que la discapacidad infantil ha traído a la vida de la familia, por ejemplo, mejores valores familiares, sensibilidad hacia los demás en la comunidad, espiritualidad elevada, etc., mayor es el ajuste general de la familia (Trute et al., 2010), por ello, la información brindada por los familiares y los indicadores cuantitativos de BS son alentadores.

BS de trabajadores de organizaciones para personas con discapacidad

Los resultados cuantitativos de los trabajadores de las organizaciones se asemejan a los hallazgos de Mutkins y colaboradores (2011) al demostrar que la satisfacción con el trabajo es moderadora del cansancio laboral y lleva a interpretar que el bienestar de los trabajadores de las organizaciones se relaciona directamente con el bienestar de las personas con discapacidad. Además de ello, los resultados cualitativos brindan mayor comprensión a la importancia de la “esperanza disposicional” como un mediador del bienestar subjetivo, específicamente al observar que los participantes logran identificar elementos en medio de las dificultades que les permiten encontrar los beneficios personales a partir de su labor, reflexiones que según los hallazgos de (Oliver et al., 2019) pueden explicarse por una fuerte esperanza sobre la propia agencia para la consecución de objetivos.

Reflexiones para todos los participantes del estudio

Se ha reportado que en diferentes países, personas con discapacidad presentan desventajas en cuanto al BS en comparación con el resto de la población, y una de las variables que más aporta a estas brechas es el “apoyo social” (van Campen & van Santvoort, 2013). Los resultados del presente estudio llevan a revisar la idea de que el posible mantenimiento de niveles altos de BS en los participantes del estudio, puede explicarse desde la teoría de la homeostasis del BS de Cummins y colaboradores (2009), esta propone que el bienestar subjetivo se controla y mantiene activamente, a través de un sistema denominado “homeostasis del BS” en las personas, el cual intenta mantener una visión positiva del yo en un nivel abstracto no específico. Este

sistema actúa para proteger el afecto central, pero la capacidad de retener condiciones de bienestar dentro de un cierto rango de valores es limitada, por lo que circunstancias de vida adversas pueden sobrepasar esta capacidad y permita que los niveles de BS sean bajos. Pero en ese mismo sentido, es muy probable que la participación en redes sociales de apoyo o ser parte de organizaciones de y para personas con discapacidad, o de forma más general, la interacción y los vínculos entre los participantes de este estudio, favorezcan la homeostasis del BS.

Los hallazgos cualitativos en este estudio muestran la importancia que las personas con discapacidad y familiares dan a las amistades cercanas que brindan tratos dignos, lo cual es muy importante para retomar la necesidad de fomentar acciones para reducir el estigma hacia las personas con discapacidad y sus familiares, pues se sabe que el estigma es una fuerte influencia en los niveles bajos de BS (Werner & Shulman, 2013).

Los resultados también demostraron que las personas con discapacidad y familiares presentan valores menores en afecto positivo, a comparación que los trabajadores y al compararlos se encontró una diferencia significativa entre los grupos, lo cual puede indicar aún las desventajas en cuanto al BS que tienen las personas con discapacidad y familiares con el resto de la población y representa un dato muy importante para seguir fortaleciendo las redes sociales de apoyo, la inclusión social y el acceso a recursos para personas con discapacidad y familiares.

Por último, la metodología y la temática explorada en esta investigación son relevantes para su seguimiento y mayor profundización, con poblaciones más específicas y robustas, y con ello poder avanzar en la investigación en la línea de salud mental y discapacidad en Guatemala y Centroamérica.

Agradecimientos

Se agradece a la Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala por financiar la presente investigación a través de la partida presupuestaria 4.8.63.9.30 durante el año 2019 en el Programa Universitario de Investigación de Asentamientos Humanos. Se agradece a la Unidad de Investigación Profesional de la Escuela de Ciencias Psicológicas por avalar la investigación y los productos que de ella se generan. Así también, se agradece a Acopedis y a las cinco organizaciones del estudio por su apertura, interés y acompañamiento en el proceso

de investigación. Se agradece a Paola Orellana, por su participación en la recolección de información cuantitativa y cualitativa del estudio y a Wendy Ortiz en su trabajo como auxiliar de investigación.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: DS

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: DS, ER-C

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: DS, ER-C

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: DS, ER-C

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: todos los autores

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.868>

Referencias

- Bouffard, M., & Crocker, P. R. E. (1992). Coping by individuals with physical disabilities with perceived challenge in physical activity: Are people consistent? *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 63(4), 410-417. <https://doi.org/10.1080/02701367.1992.10608763>
- Callus, A. M., Bonello, I., Mifsud, C., & Fenech, R. (2019). Overprotection in the lives of people with intellectual disability in Malta: Knowing what is control and what is enabling support. *Disability and Society*, 34(3), 345-367. <https://doi.org/10.1080/09687599.2018.1547186>
- Centro Internacional para Evidencia de Discapacidad. (2016). *Informe de la II Encuesta Nacional de Discapacidad en Guatemala (ENDIS)*. London School of Hygiene and Tropical Medicine.
- Cummins, R. A., Lau, A. A. L. D., Mellor, D., & Stokes, M. A. (2009). Encouraging governments to enhance the happiness of their nation: Step 1: Understand subjective wellbeing. *Social Indicators Research*, 91(1), 23-36. <https://doi.org/10.1007/s11205-008-9324-6>
- Diener, E., Emmons, R., Larsen, R., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment*, 49(1), 71-75. <https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901>
- Diener, E., Scollon, C. N., & Lucas, R. E. (2009). The evolving concept of subjective well-being: The multifaceted nature of happiness. En E. Diener (Ed.), *Assessing well-being: The collected works* (pp. 67-100). Springer. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2354-4_4
- Diener, E., Suh, E. M., Lucas, R. E., & Smith, H. L. (1999). Subjective well-being: Three decades of progress. *Psychological Bulletin*, 125(2), 276-302. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.125.2.276>
- Fekete, C., Tough, H., Brinkhof, M. W. G., & Siegrist, J. (2019). Does well-being suffer when control in productive activities is low? A dyadic longitudinal analysis in the disability setting. *Journal of Psychosomatic Research*, 122(April), 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.04.015>
- Furrer, A., Michel, G., Terrill, A. L., Jensen, M. P., & Müller, R. (2019). Modeling subjective well-being in individuals with chronic pain and a physical disability: The role of pain control and pain catastrophizing. *Disability and Rehabilitation*, 41(5), 498-507. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1390614>
- Halstead, E. J., Griffith, G. M., & Hastings, R. P. (2018). Social support, coping, and positive perceptions as potential protective factors for the well-being of mothers of children with intellectual and developmental disabilities. *International Journal of Developmental Disabilities*, 64(4-5), 297-305. <https://doi.org/10.1080/20473869.2017.1329192>
- Hammel, J. O. Y., Magasi, S., Heinemann, A., Whiteneck, G., Bogner, J., & Rodriguez, E. (2008). What does participation mean? An insider perspective from people with disabilities. *Disability and Rehabilitation*, 30(19), 1445-1460. <https://doi.org/10.1080/09638280701625534>
- Instituto Nacional de Estadística. (2020). *Base de datos CENSO 2018* [Base de datos]. Autor. <https://www.censopoblacion.gt/descarga>

- Joiner, T., Sandin, B., Chorot, P., Lostao, L., & Marquina, G. (1997). Development and Factor Analytic Validation of the SPANAS Among Women in Spain. *Journal of Personality Assessment*, 68(3), 508-531. <https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6803>
- Li, A., Shaffer, J., & Bagger, J. (2015). The psychological well-being of disability caregivers: Examining the roles of family strain, family-to-work conflict, and perceived supervisor support. *Journal of Occupational Health Psychology*, 20(1), 40-49. <https://doi.org/10.1037/a0037878>
- Mutkins, E., Brown, R. F., & Thorsteinsson, E. B. (2011). Stress, depression, workplace and social supports and burnout in intellectual disability support staff. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(5), 500-510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01406.x>
- Oliver, A., Revuelto, L., Fernández, I., Simó-Algado, S., & Galiana, L. (2019). An integrative model of the subjective well-being of staff working in intellectual disability services. *Research in Developmental Disabilities*, 87, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.01.007>
- Pavot, W., & Diener, E. (1993). Review of the Satisfaction With Life Scale. *Psychological Assessment*, 5(2), 164-172. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2354-4_5
- Pettinicchio, D., & Maroto, M. (2017). Employment outcomes among men and women with disabilities: How the intersection of gender and disability status shapes labor market inequality. In *Factors in Studying Employment for Persons with Disability* (Research in Social Science and Disability, Vol. 10, pp. 3-33).). Emerald. <https://doi.org/10.1108/S1479-354720170000010003>
- Roelen, K., & Camfiel, L. (2015). *Mixed Methods Research in Poverty and Vulnerability*. Palgrave Macmillan.
- Trute, B., Benzies, K. M., Worthington, C., Reddon, J. R., & Moore, M. (2010). Accentuate the positive to mitigate the negative: Mother psychological coping resources and family adjustment in childhood disability. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 35(1), 36-43. <https://doi.org/10.3109/13668250903496328>
- Ueda, S., & Okawa, Y. (2003). The subjective dimension of functioning and disability: What is it and what is it for? *Disability and Rehabilitation*, 25(11-12), 596-601. <https://doi.org/10.1080/0963828031000137108>
- van Campen, C., & van Santvoort, M. (2013). Explaining Low Subjective Well-Being of Persons with Disabilities in Europe: The Impact of Disability, Personal Resources, Participation and Socio-Economic Status. *Social Indicators Research*, 111(3), 839-854. <https://doi.org/10.1007/s11205-012-0036-6>
- Vera, J., Tánori, J., Bautista, G., & Rodríguez, C. (2018). Bienestar subjetivo en personas con discapacidad motriz en México. *Revista Psicología e Saúde*, 10(2), 15-24. <https://doi.org/10.20435/pssa.v9i1.375>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Werner, S., & Shulman, C. (2013). Subjective well-being among family caregivers of individuals with developmental disabilities: The role of affiliate stigma and psychosocial moderating variables. *Research in Developmental Disabilities*, 34(11), 4103-4114. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.029>

Apéndices

Apéndice A

Escala de Satisfacción con la Vida – Traducción al Tz'utujil

Ajnií rek-il Kíaslemal ren-on.

Rchumilal: Kamik nqayaí J-oi bixik, jaí kíaraí nbij nqaja chwech wmajoín. Nbij kía ajruí nuyaí tzrij, numaj ela rij rukiín jun (1) y npona rukiín wquí (7), chenbij ajruí nuyaí tzrij ntziibaj kía jaí número chwech linea.

Tebna jlal jun utzil tyaí qaja naq jaí nel pa rukiín awanm. Kawrakía rebnon jeljoj taq rwech jaí bixikche natzui naq número rkían.

No.	Bixik	Nexste jbaí nqaja chenwech.	Xtra majoín nqaj ta chenwech	Nexste nqaja chqaí nexste majoín nqaj ta.	Nqaja chwech	Nqaja junlik chenwech
1	Xetra njelal nkíaslemal karaí elnaq ajnií nyarin.	1	2	3	4	5
2	Qas jaí nkíaslemal nqaxnaq elnaq.	1	2	3	4	5
3	Njik qanaq jaí nkíaslemal chenuwech.	1	2	3	4	5
4	Ast kíkamik raí newloí naq nyarin chpam nkíaslemal.	1	2	3	4	5
5	Wexte kemaj chik jik rij nkíaslemal, nmajoin naq kenkiex chpam.	1	2	3	4	5

Apéndice B

Escala de SPANAS – Traducción al Tz'utujil**Ejlambel rxin achnaq je wen rukiin je mwen ta**

Rchumilal: Kamik raí nqayaí jleí tzij chawech je nukíut chawech naq xanaí wxachíob jawraí rkiesbeltaq ikí. Tsikíij che jujun y tey-a rejtal naq jun nachíob atet. Terqaja pnawaí naq xtakiul ba menbij tatzij wen o mwen ta xaban tzra. Teksaj kía jawra jeí chíorik

No.	Tzij	Jchiap / kíjentaq	Jbaí	Majoín qasta	Kíiy mul	Nkaraí junlik
1	Njik nkíatzina tztra	1	2	3	4	5
2	Nnekínena	1	2	3	4	5
3	Ntzan kikitimal kenban waí jun achnaq	1	2	3	4	5
4	Ntíiona rij taq nuqul	1	2	3	4	5
5	Nmajoín ngan kenban jun achnaq	1	2	3	4	5
6	Njik biw junlik	1	2	3	4	5
7	Njik qaxnaq kennaí	1	2	3	4	5
8	Kenxibej wiií chkewech wnaq	1	2	3	4	5
9	Nukíix kennaí	1	2	3	4	5
10	Nnel pa wanm kenban jun achnaq	1	2	3	4	5
11	Kíola nerby nkían	1	2	3	4	5
12	Njaí kíola nyowa nchuqía	1	2	3	4	5
13	Njik majoín nuqía tzra	1	2	3	4	5
14	Njik kenxkinaj jeí tzij	1	2	3	4	5
15	Nxibej wiií	1	2	3	4	5
16	Nmajoín kenxlanta	1	2	3	4	5
17	Kenyuduj wiií	1	2	3	4	5
18	Nkíola wiil kennaí	1	2	3	4	5
19	Nechkela wixkin	1	2	3	4	5
20	Nex jrat peta wiyiwal	1	2	3	4	5

Apéndice C

Escala de Satisfacción con la Vida – Traducción al Kaqchikel

Jalajöj rubíeyal rutzetik jun utziläj kíaslem

Rubíeyal: pa xulan qa, e kío woioí naíoj, rikiín jubía naqíijuj chi üt, rikiín jubía man kan ta. Tayaí rejqalem, rajil jun kía wuquí, tayaí ri ajilaník pa ruwii ri juchí. Tabiana utzil kan tabíj tayaí ri kan atzeton. Ri jalajöj rajil richin ri jujun naíoj ke re nisamajix:

No.	Naíoj	Ronojel ma ke rií ta	Xa xe jubía man ke rií ta	Majun naíoj ninyái pa ruwii	Jubía ma ronojel ütz	Ronojel ütz
1	Jubíama ronojel pa nukíaslem achiéel ri ninwajói.	1	2	3	4	5
2	Rbíinkil nukíaslem yalan üt.	1	2	3	4	5
3	Kíuqul nukíuix pa nukíaslem.	1	2	3	4	5
4	kíawkama´ xinwil ri ninwajói panukíaslen.	1	2	3	4	5
5	We ninkíaslemaj ta nukíaslem jumbíiajchik, majun xtinjäl ta cha.	1	2	3	4	5

Apéndice D

Escala de SPANAS – Traducción al Kaqchikel**Jalajöj rubíeyal ri ützt chuqá ri man ützt ta.**

Rubíeyal: pa xulan qa, e kíó pa cholajem tzij ri nikiqíalajrisaj ri jalajöj naíik ri akíuysan ri kíisbiál ikí. Tasikíij chi kijujunal chuqá tajuchuí jun ajilanik ri nuqíalajrisaj ri níkfutux chawe.

No.	Tzij	Jubía o majunta.	Xajbía	Manëta	Kíiy	Yalan kíiy
1	Ri najowaí nwajo	1	2	3	4	5
2	Majun nwajö	1	2	3	4	5
3	N an rkíe kikoten	1	2	3	4	5
4	Niqáiaxon	1	2	3	4	5
5	Ryowal	1	2	3	4	5
6	Kíó ruchuqíái	1	2	3	4	5
7	Nu nimarsajrî	1	2	3	4	5
8	Ruxibíin rií	1	2	3	4	5
9	Kíixnâq	1	2	3	4	5
10	Inspirad ri´	1	2	3	4	5
11	Siksot	1	2	3	4	5
12	Yakokíuxnem	1	2	3	4	5
13	Rujikibían runaíoj	1	2	3	4	5
14	Nkíoxaj ri tzij chuqá nbían	1	2	3	4	5
15	Ma kita rukíux	1	2	3	4	5
16	Kíulbíanayom	1	2	3	4	5
17	Rxin rî	1	2	3	4	5
18	Ajmak	1	2	3	4	5
19	Kíás ruwíí	1	2	3	4	5
20	nkíanan	1	2	3	4	5

Perfil de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en el plasma de pacientes con cáncer gástrico

Th1, Th2, Th17 cytokine profile and other pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF α) in the plasma of patients with gastric cancer

Carmen I. Villagrán-Blanco ¹, Rafael Fernández-Bostrán ², Elisa Hernández López ¹, Federico Nave ³, Irmgardt A. Wellmann ⁴, José Francisco Muñoz -Valle ⁵

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, ²Universidad de Louisville, USA, ³Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, ⁴Investigadora independiente, Guatemala, ⁵Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad de Guadalajara, México

*Autor al que se dirige la correspondencia: carmendetercero@gmail.com

Recibido: 31 de mayo 2021 / Revisión: 10 de junio 2021 / Aceptado: 21 de septiembre 2021

Resumen

El cáncer gástrico (CG) es la neoplasia del tubo digestivo más prevalente en el mundo, asociada a factores genéticos del hospedero y externos, como infección por *Helicobacter pylori*. La patogénesis incluye inflamación crónica mediada por citocinas del microambiente tumoral, detectables sistémicamente. Estudios previos reportan niveles séricos de citocinas y su contribución al diagnóstico de CG. El presente estudio analiza el perfil de citocinas del tipo de Th1 (IFN γ), Th2 (IL-4 e IL-10), Th17 (Th-17A) y otras pro inflamatorias: IL-1 β , IL-6 y TNF- α , en plasma de 70 casos de pacientes con CG comparándolos con 132 sujetos sanos equiparables en edad y sexo. Los casos provinieron del Hospital Roosevelt e Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala (Incan) y formaron parte de un estudio previo. Se analizó la base de datos clínicos, patológicos y epidemiológicos. Se midieron los niveles de citocinas utilizando el sistema "MSD MULTI-SPOT Assay System". La edad promedio de los casos fue 59.5 años, (DE 13.0), 51%, eran positivos para IgG anti *H. pylori*. Un 71% presentó adenocarcinoma grado III (Borrmann), según clasificación de Lauren 55% tenían tipo intestinal. Las siete citocinas cuantificadas se encontraron significativamente elevadas ($p < .05$) en el plasma de los casos respecto a sus controles. Los casos de CG tipo difuso presentaron niveles de IFN γ significativamente elevados. Por regresión logística, las citocinas IL-6 e IL-10, están asociadas significativamente a CG ($p < .05$) independientemente del estatus de infección por *H. pylori*. Se destacan la IL-6 e IL-10 como las principales citocinas asociadas a la presencia de CG.

Palabras claves: Tumor gástrico, biomarcadores plasmáticos en cáncer, respuesta inmune, marcadores tumorales, diagnóstico

Abstract

Gastric cancer (GC) is the most prevalent gastrointestinal neoplasm in the world, associated with host and external genetic factors, such as *Helicobacter pylori* infection. The pathogenesis includes chronic inflammation mediated by cytokines of the tumor microenvironment, systemically detectable. Previous studies report serum levels of cytokines and their contribution to the diagnosis of GC. The present study analyzes the profile of cytokines of the type Th1 (IFN γ), Th2 (IL-4 and IL-10), Th17 (Th-17A) and other pro-inflammatory: IL-1 β , IL-6 and TNF- α , in plasma of 70 cases of patients with GC compared with 132 healthy subjects comparable in age and sex. The cases came from the Roosevelt Hospital and the National Cancer Institute of Guatemala -Incan- and were part of a previous study. The clinical, pathological and epidemiological databases were analyzed. Cytokine levels were measured using the "MSD MULTI-SPOT Assay System". The average age of the cases was 59.5 years, (SD 13.0), 51% were positive for IgG anti *H. pylori*, 71% had grade III adenocarcinoma (Borrmann), according to Lauren's classification, 55% had intestinal type. The seven cytokines quantified were found to be significantly elevated ($p < .05$) in the plasma of the cases compared to their controls. The diffuse GC cases presented significantly elevated IFN γ levels. By logistic regression, the cytokines IL-6 and IL-10 are significantly associated with GC ($p < .05$) regardless of the *H. pylori* infection status. IL-6 and IL-10 stand out as the main cytokines associated with the presence of GC.

Keywords: Gastric tumor, plasma biomarkers for cancer, immune response, tumoral markers, diagnosis of cancer



Introducción

El cáncer gástrico (CG) ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas más frecuentes a nivel mundial y es el tercero en mortalidad, después del cáncer de pulmón e hígado. Las tasas de mortalidad varían geográficamente, siendo particularmente elevadas en los países en desarrollo como Guatemala, si se compara el número de casos nuevos de CG en países desarrollados es de 275,000 (4.2%) y en los países menos desarrollados es de 667,000 (8.4%) y la mortalidad es de 107,000 en países desarrollados respecto a 362,000 en países menos desarrollados, además de reconocerse que en varias regiones hay un deficiente registro de datos (Ferlay et al., 2015). Información recientemente publicada en este tema, confirma lo reportado previamente, para el 2020 el CG era el quinto en incidencia y el cuarto en mortalidad a nivel mundial (Sung et al., 2020).

Investigaciones realizadas han identificado los factores de riesgo para el desarrollo del CG, tales como: Infección por *Helicobacter pylori*, consumo de tabaco, ingesta de alcohol, (Poorolajal et al., 2020). Por otro lado, se han descrito factores genéticos del hospedero como el complejo principal de histocompatibilidad (HLA) en población mexicana (Herrera-Goepfert et al., 2004), y polimorfismos de citocina IL-1 β (El-Omar et al., 2000), polimorfismos rs2275913 G > A y rs763780 T > C de IL-17 (Long et al., 2015).

En el proceso de desarrollo del adenocarcinoma gástrico, la estimulación de la respuesta inmune del hospedero tiene un rol fundamental produciendo citocinas proinflamatorias como IL-8, IL-6, IL-1 β , que atraen y activan a los neutrófilos y monocitos provocando inicialmente una reacción inflamatoria que puede evolucionar a gastritis crónica. La infección por *H. pylori* también produce infiltración de células dendríticas y linfocitos T y B y estimula la producción de la proteína quimiotáctica de los macrófagos MCP1, TNF α , IL-10 e IL-12, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e interferón gamma (IFN γ) (Amieva & Peek, 2016).

Se ha demostrado experimentalmente, que durante la infección por *H. pylori* se puede producir un sesgo del equilibrio entre células Th1 /Th2 a favor de las últimas al reducir la secreción de IL-12 (Kao et al., 2006). Existe evidencia que apoya la participación de las citocinas en los eventos que intervienen en la iniciación, estimulación, invasión y metástasis del cáncer. En el proceso inflamatorio crónico, las citocinas tales como

TNF- α , e IL-6 inducen la generación de radicales libres que dañan el ADN causando mutaciones que permiten la iniciación del tumor (Peek et al., 2010).

Los niveles de diversas citocinas séricas han sido estudiados con relación al proceso de desarrollo del CG y también como una posibilidad de ayuda diagnóstica en lesiones malignas. Los niveles de citocinas como IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-18 se han encontrado significativamente elevados a nivel local en el estómago de los pacientes infectados con *H. pylori*, en contraste con sus controles no infectados (Lindholm et al., 1998). Adicionalmente, se ha reportado que niveles de citocinas IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, IFN γ , IL-4 pueden predecir la malignidad de una lesión gástrica (Sánchez-Zauco et al., 2017).

El desarrollo del tumor también es favorecido por citocinas pro inflamatorias que estimulan la proliferación celular reduciendo la apoptosis, mientras que las citocinas anti inflamatorias tales como IL-10 y TGF- β , contribuyen a la inmuno-evasión del tumor. Las propiedades invasivas del tumor se han relacionado al factor de necrosis tumoral (TNF). El factor transformador de crecimiento beta TGF β favorece la transición de epitelio mesenquimal y otras citocinas como TNF- α e IL-6 juegan un papel importante en la angiogénesis y la metástasis. En este contexto se ha propuesto el uso de la determinación sérica de citocinas tales como IL-6 e IL-10 como marcadores diagnósticos, aunque los autores han sugerido que es necesario realizar estudios con mayor número de casos (Landskron et al., 2014).

Considerando los hechos anteriores, es necesario profundizar los estudios que caractericen la respuesta inmune en la fisiopatología del desarrollo de esta lesión maligna, así como establecer las diferencias inmunológicas entre pacientes con CG con respecto a controles sanos con el fin de contribuir a profundizar el estudio de esta entidad clínica y el posible rol de la detección de citocinas como una alternativa de ayuda diagnóstica o indicador de daño tisular de esta patología.

En el presente estudio se identifica las diferencias entre los niveles de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias producidas por distintos tipos celulares: IL-1 β , IL-6 y TNF- α , en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, comparado con un grupo control equiparable en edad y sexo. Se relacionaron las diferencias de los niveles plasmáticos de los biomarcadores mencionados con los tipos de CG, para identificar aquellos biomarcadores potencialmente útiles en la detección de lesión gástrica que implique un daño tisular que puede ser debido a CG.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. Se obtuvo la base de datos y muestras plasmáticas de pacientes estudiados en el 2015 provenientes de hospitales de la ciudad de Guatemala, Roosevelt e Incan y un paciente de un centro privado Gastrocentro. El grupo control consistió en voluntarios procedentes del Laboratorio Clínico del Centro de Investigaciones Biomédicas que no padecían ninguna enfermedad maligna. Tanto casos como controles, formaron parte de un estudio previo cofinanciado por la Dirección General de Investigación DIGI, y realizado en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos en colaboración con el Laboratorio de Inmunología de la Universidad de Louisville (Wellmann et al., 2018). Las muestras plasmáticas se encuentran congeladas a menos 80 °C, siguiendo los protocolos de bioseguridad en ambos laboratorios.

Pacientes y controles

Considerando que la presente investigación tiene un propósito similar que la investigación previa, del cual provienen las muestras (Wellmann et al., 2018), que es la comparación entre casos de CG y controles, su cálculo es adecuado para el análisis de otras variables cuantitativas, habiéndose realizado a través del programa EPIDAT 3.1, en función de la variable proteínas uPAR, para un contraste o prueba de hipótesis, nivel de significancia de 5%, potencia de 90%, se obtuvo que se debía analizar como mínimo 64 casos y 128 controles. Casos y controles fueron apareados por sexo y edad con una variación máxima de 3 años. Se estableció una relación de dos controles por cada caso. Tanto los casos como los controles debieron cumplir correspondientemente con los criterios de inclusión y exclusión, entre los criterios no se incluyó el status de infección por *H. pylori*, únicamente los que se indican a continuación:

Casos

Criterios de inclusión

Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico distal/proximal, incluyendo el cardias del estómago, mayores de edad; criterios de exclusión: pacientes operados por enfermedad remanente o por tumores secundarios, tumores metastásicos que derivan de otros órganos, pacientes tratados por linfoma de MALT u operados

por cualquier otra enfermedad gástrica diferente de adenocarcinoma gástrico, pacientes que han recibido quimio/radioterapia, así como pacientes con patologías autoinmunes diagnosticadas previamente.

Controles

Criterios de inclusión. Mayores de 18 años, aparentemente sanos, sin historia de cáncer. Criterios de exclusión: personas con cáncer u operados por tumores primarios, personas operadas por enfermedad remanente u operados previamente de cáncer gástrico o por tumores secundarios, tumores metastásicos que derivan de otros órganos, personas que hubiesen sido tratados por linfoma de MALT u operados por cualquier otra enfermedad gástrica diferente de adenocarcinoma gástrico, personas que hubiesen recibido quimio/radioterapia, personas con patologías autoinmunes diagnosticadas previamente y personas con cáncer diagnosticado previamente. En el estudio previo a todos los participantes, se les realizó el proceso de consentimiento informado, una encuesta clínico-epidemiológica que incluía datos relacionados a edad, sexo, procedencia, grupo étnico.

Consideraciones éticas

La presente investigación está basada en los principios éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki, dirigidos a la investigación biomédica en seres humanos la cual debe concordar con los principios científicos aceptados; el diseño y ejecución debe formularse en un protocolo claramente escrito, la investigación la realizarán solo por personas científicamente calificadas, el objetivo deberá ser proporcional al riesgo, respetando la integridad del ser humano, así como la exactitud de los resultados. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación ZUGUEME el cual es un comité independiente acreditado ante el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala en OFZU 1524-20, No. PROZU 552-20.

Determinación de citocinas plasmáticas

Se midieron los niveles de citocinas utilizando el sistema “MSD MULTI-SPOT Assay System (Meso Scale Discoveri, Rockville). Esta es una tecnología para la medición de citocinas y otras moléculas en muestras biológicas, en la que una placa especial (MULTI-SPOT) cubierta con múltiples anticuerpos contra citocinas para la fase de captura, seguida de reacción

con anticuerpos secundarios y detección por electroquimioluminiscencia. Siguiendo las recomendaciones del fabricante, analizando cada muestra en duplicado e incluyendo los controles establecidos por el fabricante, las medias de los límites de detección inferior, definidas como 2.5 desviaciones estándar sobre el blanco (0 pg/ml) fueron: IL-1 β (0.05 pg/ml, rango: 0.01-0.17); IL-6 (0.06 pg/ml, rango: (0.05-0.09); TNF α (0.04 pg/ml, rango: 0.01-0.13); IFN γ (0.37 pg/ml, rango: 0.21-0.62); IL-4 (0.02 pg/ml, rango: 0.01-0.03); IL-10 (0.04 pg/ml, rango: 0.02-0.08); IL-17A (0.31 pg/ml, rango: 0.19-0.55). Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron menores de 10% para todas las citocinas.

Comparación de niveles de citocinas entre casos y controles

Se elaboró una base de datos que contenía los datos demográficos, clínicos, el estatus para *H. pylori* y los niveles de las siete citocinas estudiadas en pg/ml. Luego del análisis exploratorio inicial, se excluyeron los valores extremos (outliers) aplicando la prueba de Grubbs y se hicieron pruebas de Shapiro-Wilk para normalidad. Se calcularon las medidas descriptivas mediana, rango y rango intercuartil, dado que se determinó que ninguna de las citocinas estudiadas tenía distribución normal, ni en los casos de CG ni en los controles, por lo tanto, para el análisis definitivo se usó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, para la comparación de los niveles de citocinas entre los

grupos (casos y controles). Se realizaron también comparaciones de los niveles de citocinas según el tipo microscópico de cáncer (clasificación de Lauren), estadio clínico, edad y etnia de los pacientes, en los controles se analizaron también estos dos últimos parámetros. Todas las pruebas estadísticas se interpretaron a un nivel de significancia de 5%.

Evaluación de la asociación de los niveles de citocinas con CG

Para evaluar la asociación entre los niveles de citocinas y CG y considerar los posibles predictores de enfermedad gástrica maligna, se realizó regresión logística, se analizaron los niveles plasmáticos de las siete citocinas cuantificadas como variables cuantitativas y la presencia de anticuerpos IgG anti *H. pylori*, la cual tiene especificidad y sensibilidad de 90% (Malfertheiner et al., 2017) como variable categórica.

Resultados

Fueron analizados 202 sujetos, de los cuales 70 eran casos de pacientes con adenocarcinoma gástrico y 132 controles sanos. Las edades, sexo y grupo étnico, eran equiparables en ambos grupos (Tabla 1). La mayoría de los casos de pacientes con adenocarcinoma, presentaban macroscópicamente, según la clasificación de Borrmann, lesión ulcerativa con bordes uniformes que corresponde al tipo III (71.4%), cuando se analizó

Tabla 1
Características demográficas de los 202 participantes en el estudio

	Controles n=132	Casos CG n=70	Valor de <i>p</i>
Sexo			
Femenino	60 (44.1%)	32 (45.7%)	.630
Masculino	72 (55.9%)	38 (54.2%)	
Edad promedio (años) DE	58.5 \pm 12.6	59.5 \pm 13	
Etnia			
Ladino	18 (86.8%)	50 (71.4%)	
Indígena	17 (12.5%)	19 (27.1%)	
Otro (garífuna)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	

Nota. DE: desviación estándar

microscópicamente, según la clasificación de Lauren, la mayoría eran tipo intestinal el (55.7%), seguido por el tipo difuso (41.4%) y tipo mixto (2.8%). La localización anatómica del tumor fue principalmente en el cuerpo y en el antro gástrico, (44.2%) y (37.1%) respectivamente. El estadio clínico TNM, fue estadio II (40.3%), seguido por estadio IV (28.4%), estadio III (22.4%), e indeterminado (1.5%) (Tabla 2) el 51% de los casos era positivo para anticuerpos IgG anti *H. pylori*, en el grupo control 45.5%. La presencia de *H. pylori* no fue reportada en el resultado de la biopsia gástrica.

Comparación de niveles de citocinas

El análisis del perfil de citocinas en los casos de CG y en los controles, fue realizado por medio de la medición de los niveles plasmáticos de IFN γ (Th1), IL-4 e IL-10 (Th2), IL-17A (Th17) y las citocinas pro inflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Se observó que en los casos de CG se detectaron niveles significativamente elevados respecto al grupo control (Tabla 3, Figuras 1 y 2).

Tabla 2
Características clínicas de los 70 casos de Cáncer Gástrico estudiados

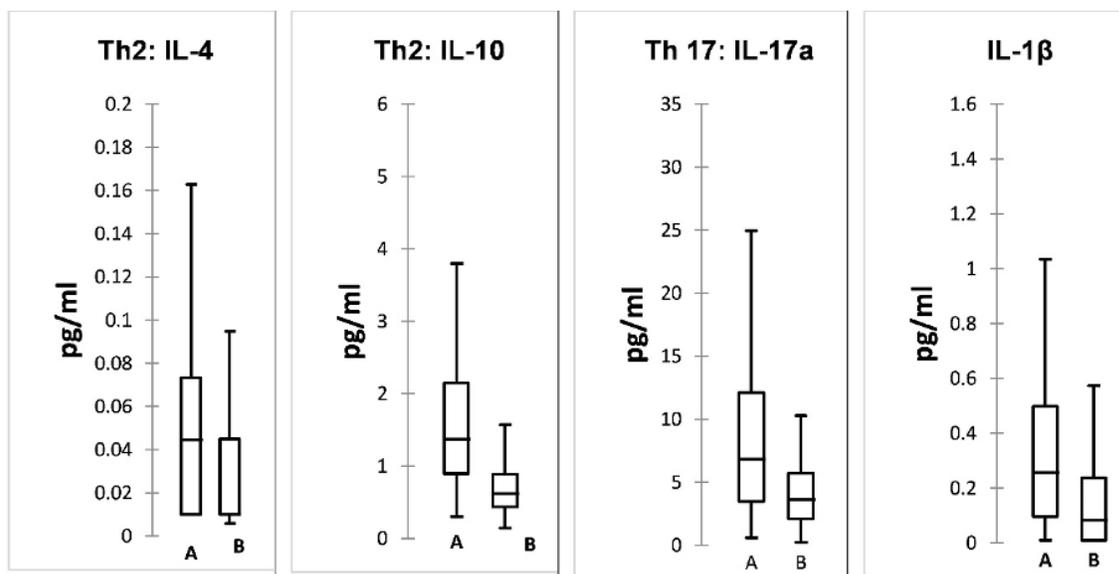
	N	%
Status de anticuerpos Elisa, IgG a anti <i>H. pylori</i>		
Positivo	36	(51.4)
Negativo	34	(49.5)
Tipo de tumor macroscópicamente, (clasificación Borrmann)		
Tipo I (polipoide y fungoide)	8	(11.4)
Tipo II (ulcerativo con bordes irregulares elevados)	4	(5.7)
Tipo III (ulcerativo con bordes uniformes)	50	(71.4)
Tipo IV (difuso con bordes irregulares)	8	(11.4)
Tipo de tumor microscópicamente (clasificación de Lauren)		
Intestinal	39	(55.7)
Difuso	29	(41.4)
Mixto	2	(2.8)
Localización anatómica		
Cardias	0	
Fundus	11	(15.7)
Cuerpo	31	(44.2)
Antro	26	(37.1)
Píloro	2	(2.8)
Estadio Clínico		
I	5	(7.5)
II	27	(40.3)
III	15	(22.4)
IV	19	(28.4)
Indeterminado	1	(1.5)

Tabla 3
Comparación de los niveles de citocinas en los 70 casos de CG y sus controles

Citocina	Concentración (pg/ml)						Valor p^{**}
	Casos			Controles			
	Mediana	RIQ*	n	Mediana	RIQ	n	
IFN γ	24.87	16.14-49.88	70	20.51	12.49-34.20	123	0.025
IL-10	1.37	0.89-2.14	66	0.62	0.44-0.89	124	< .001
IL-1 β	0.26	0.10-0.50	66	0.08	0.01-0.24	125	<.001
IL-4	0.04	0.01-0.07	68	0.01	0.01-0.04	125	< .001
IL-6	8.45	4.23-19.89	65	2.6	1.79-4.38	120	< .001
TNF α	6.48	4.82-9.28	69	4.42	3.28-5.68	128	<.001
IL-17 A	6.81	3.49-12.10	66	3.63	2.10-5.72	127	<.001

Figura 1

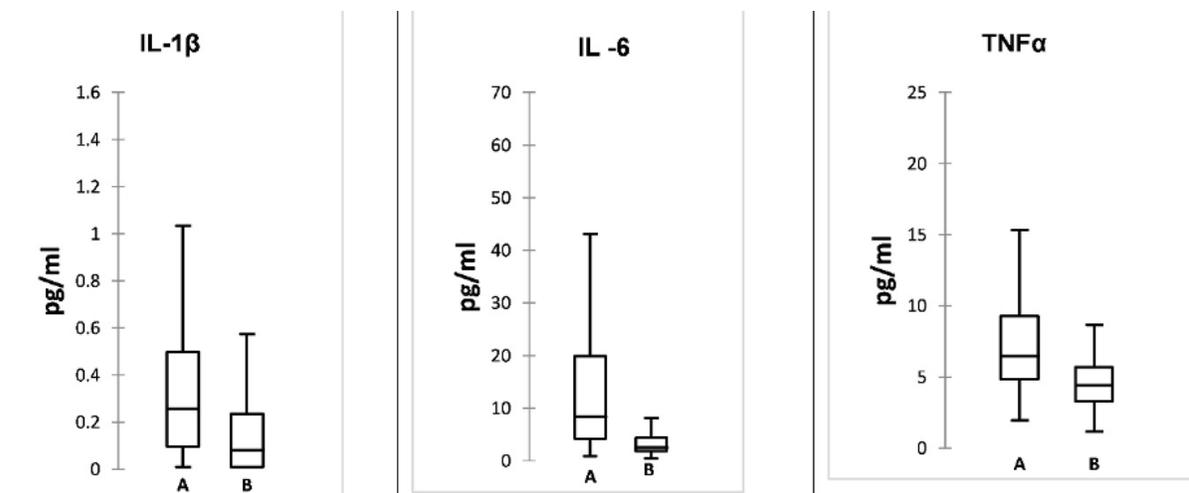
Comparación de los niveles plasmáticos en pg/ml de citocinas de Th1, Th2 y Th17 entre casos de CG y controles



Nota. A: casos B: controles

Figura 2

Comparación de los niveles plasmáticos en pg/ml de citocinas pro inflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α , en: casos de Cáncer gástrico y sus respectivos controles



Nota. A: casos B: controles

Asociación entre niveles plasmáticos de citocinas y CG como predictoras de malignidad gástrica

La regresión logística de los niveles de citocinas y presencia de anticuerpos IgG anti *H. pylori* como factores asociados a CG, indicó que la presencia de anticuerpos anti *H. pylori* no están asociados significativamente a la presencia de CG, tomando en cuenta que la IgG anti *H. pylori* no determina infección actual, pero que se ha reportado que tiene una sensibilidad y especificidad del 90% (Malfertheiner et al., 2017) (Tablas 4 y 5 Figura 3). Se evidenció que únicamente los niveles plasmáticos de citocinas: IL-6 e IL-10 están asociados significativamente a la presencia de CG.

Comparación de los niveles de citocinas según el tipo microscópico de cáncer (clasificación de Lauren)

Cuando se comparó el tipo de cáncer, difuso e intestinal, con los niveles plasmáticos de citocinas, en el grupo de casos con diagnóstico de CG tipo difuso se encontró que la citocina de Th 1: IFN γ presentó niveles elevados con valores máximos de 118.6 pg/ml, con una Mediana 34.666 y Rango intercuartil 48.050, respecto al grupo de CG tipo intestinal, cuyos niveles de IFN γ

eran, más bajos con mediana de 20 pg/ml contra tipo difuso, al realizar la comparación, se encontró un valor de $p = .016$ (Figura 4). Las otras citocinas estudiadas: IL-1 β , IL-10, IL17A IL-6 y TNF- α no mostraron diferencias significativas respecto a los tipos de CG diagnosticado, $p > .05$ (Figura 4). Los valores de la IL-4 fueron sumamente bajos en comparación de las otras citocinas, lo que hace que el valor de OR sea muy alto, a pesar del límite superior tan alto del IC, el OR no indica oportunidad de riesgo, el IC incluye valores desde 0.0003 y es no significativo ($p = .325$)

Comparación de los niveles de citocinas según el estadio clínico del tumor

Otra observación realizada fue con respecto al estadio clínico de los pacientes con CG. Este estudio categorizó estadios I y II en un grupo, con 48% de los pacientes, otro grupo de 50% de casos en estadio III y IV, y 2% de casos clasificados como indeterminados. Al realizar el análisis estadístico entre los niveles de cada citocina según estos dos grupos de estadios se encontró leves diferencias entre los niveles plasmáticos de citocinas en los grupos, las cuales no fueron significativas ($p > .05$). Para IFN γ : $p = .629$, IL-4: $p = .370$, IL-10: $p = .319$, IL-17A: $p = .207$, IL-1 β : $p = .180$, IL-6: $p = .324$ y TNF- α : $p = .141$ (Tabla 6)

Tabla 4
 Regresión logística de las citocinas estudiadas, variables cuantitativas niveles de citocinas y variable categórica, IgG anti H. pylori

VARIABLES CUANTITATIVAS:	OR	valor de p
IFN γ	1.0028 IC 95 % (0.9834, -1.0226)	.782
IL-4	4442.5342 IC 95 % (0.0003, 7.7939E+10)	.325
IL-10	6.5135, IC95 % (2.2, 16.7742)	< .0001
IL 17A	1.0162 IC 95 % (0.9101, 1.1348)	.774
IL-1 β :	1.5938 IC 95% (+0.2309, -11.0018)	.635
IL-6:	1.2858, IC95 % (1.0926, -1.5131)	< .0001
TNF α	1.2 IC 95 % (0.8788, -1.7442)	.213
Variables categóricas:		
<i>H. pylori</i> positivo	1.6014 IC 95% (0.5904, 4.3440)	.352
<i>H. pylori</i> negativo		

Nota. La IL-4 tuvo un OR muy amplio por lo que no se consideró en el análisis final

Tabla 5
 Significancia estadística de la asociación de los niveles de citocinas plasmáticas como predictores de cáncer gástrico

Citocina	OR [IC 95%]	p
IFN γ	1.00 [0.98, 1.02]	.782
IL-4	4,442.53 [0.0003, 7.79E+10]	.325
IL-10	6.51 [2.26, 18.77]	< .001*
IL-17 ^a	1.02 [0.91, 1.14]	.774
IL-1 β	1.59 [0.23, 11.00]	.635
IL-6	1.29 [1.09, 1.51]	< .001*
TNF- α	1.24 [0.88, 1.74]	.213

Nota. * IL-10 e IL-6 mostraron ser predictores de CG significativos

Figura 3

Asociación entre los niveles de citocinas de Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias y cáncer gástrico en los casos por status de infección por *H. pylori*

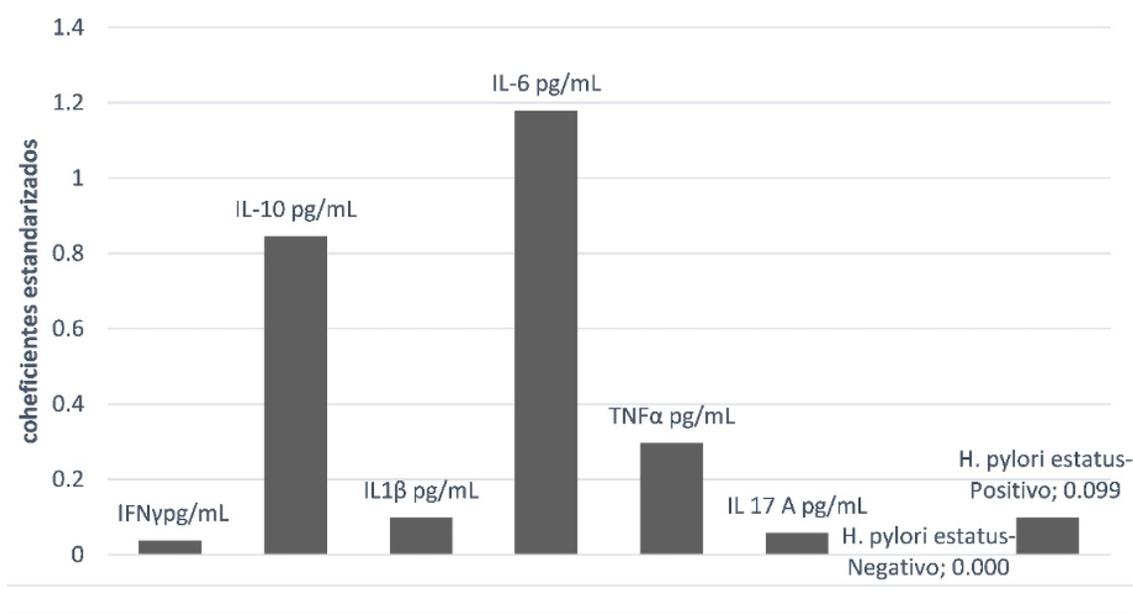


Figura 4

Comparación de los Niveles de IFN γ entre los casos de CG según clasificación de Lauren: difuso e intestinal

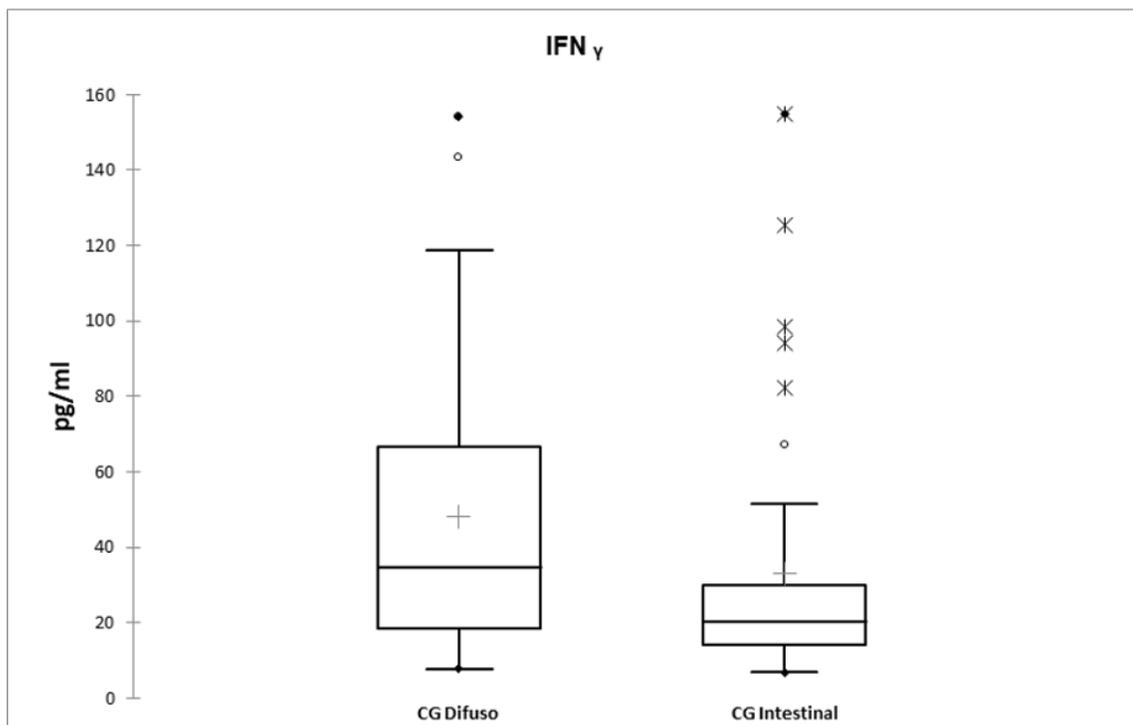


Tabla 6

Comparación de los niveles de citocinas por estadios clínicos de CG I y II con estadios clínicos III y IV

Citocina	Concentración (pg/ml)						Valor p^{**}
	Estadio I y II			Estadio III y IV			
	Mediana	RIQ*	n	Mediana	RIQ	n	
IFN γ	26.431	16.341-51.284	34	22.48	16.237-45.437	35	.629
IL-10	1.266	1.025-2.210	30	1.466	0.799-1.902	34	.319
IL-1 β	0.303	0.134-0.585	30	0.214	0.052-0.381	34	.180
IL-4	0.048	0.025-0.073	31	0.035	0.010-0.072	35	.370
IL-6	5.906	3.596-19.8888	33	9.967	5.913-23.380	32	.324
TNF α	6.757	5.556-9.563	33	5.713	4.439-8.461	34	.141
IL-17 A	7.625	3.971-13.429	32	6.155	3.177-9.822	33	.207

Nota. *RIQ = Rango intercuartil **Prueba de U de Mann-Whitney

El n varía para los casos analizados en algunas citocinas por haber eliminado los valores extremos (outliers). Ninguna citocina mostró significancia estadística

Comparación de los niveles de citocinas según la edad de los pacientes

Tomando en cuenta que el CG se presenta sobre todo en el adulto mayor, se analizaron los niveles de citocinas agrupando dos rangos de edad, < 60 años y > de 60 años. Se encontraron diferencias significativas por grupo de edad para las citocinas pro inflamatorias tanto en casos TNF α ($p = .023$) como en controles $p = .035$ para IL-17A ($p = .003$) en ambos grupos. La IL-6 presentó valores más elevados en adultos mayores únicamente en el grupo control, $p = .0015$.

Comparación de los niveles de citocinas según la etnia de los pacientes

Al comparar los niveles plasmáticos de citocinas por grupo étnico de los casos de CG, se encontró que hubo únicamente diferencia significativa al analizar los niveles de IL-10 ($p = .007$), siendo más elevados en el grupo étnico indígena. Las otras 6 citocinas analizadas presentaron leves diferencias, que, en el análisis estadístico, no fueron significativas $p > .5$, a diferencia del grupo control, en el que ninguna se encontró diferencia

significativa en el análisis de citocinas por grupo étnico $p > .5$ (Figura 5).

Discusión

La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial que puede tomar muchos años para completarse, iniciando con un proceso inflamatorio que sigue una ruta patológica descrita hace varias décadas, muchas veces asociada a la infección por *H. pylori* (Correa, 1992). El proceso inflamatorio crónico que determina la lesión gástrica es mediado por citocinas y otras moléculas que han sido estudiadas por varios investigadores (Alpizar-Alpizar et al., 2009).

El presente estudio describe los niveles de las citocinas IFN γ , IL-4, IL-10, IL-17A y otras citocinas pro inflamatorias producidas por distintos tipos celulares (IL-1 β , IL-6, TNF- α) tanto en casos diagnosticados con CG como en un grupo control, y realiza una asociación con las citocinas potencialmente indicadoras del proceso inflamatorio crónico que genera un adenocarcinoma gástrico, lo que tendrá que relacionarse con la adecuada historia clínica del paciente.

Para caracterizar el perfil de citocinas plasmáticas en pacientes con CG, se analizaron los niveles de

Figura 5

Niveles de citocinas en los casos y los controles, clasificados en menores de 60 años y mayores de 60 años

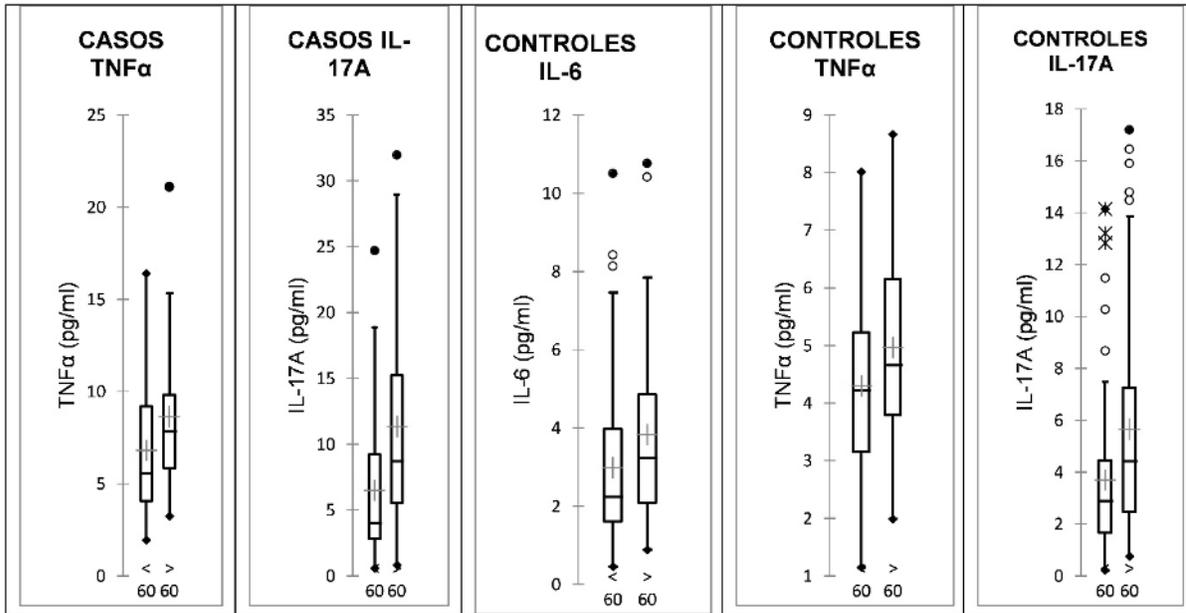
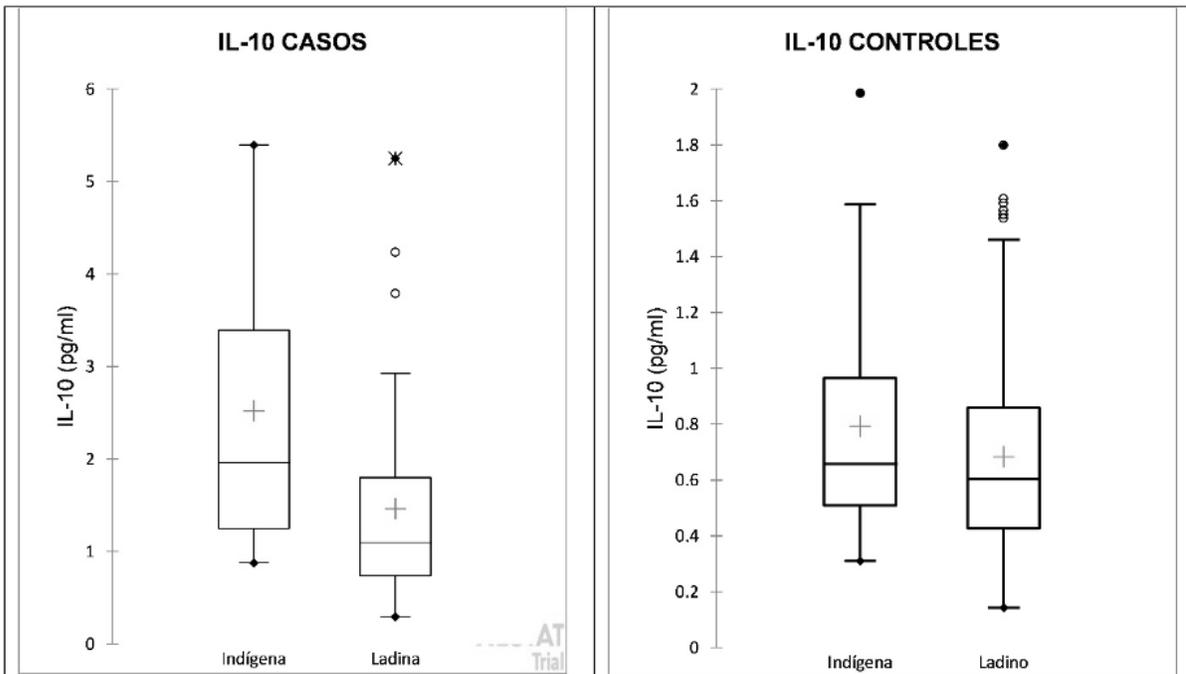


Figura 6

Niveles plasmáticos de IL-10 en los casos de CG y sus controles, agrupados por grupo étnico: Indígenas y ladinos



siete citocinas reconocidas por su acción inmune en las respuestas Th1, Th2, Th17 y un grupo de citocinas proinflamatorias producidas por otros tipos celulares: IL-1 β , IL-6, TNF- α , en muestras plasmáticas de 202 sujetos, 70 pacientes con diagnóstico de CG y 132 controles sanos. De los 70 casos de CG tenían edad promedio 59.5 y el grupo étnico en su mayoría eran latinos (71%).

Respecto a las lesiones gástricas, la mayoría de pacientes (71.4%) tenían lesiones cancerosas clasificadas como lesiones tipo III según clasificación macroscópica de Borrmann, con bordes ulcerativos uniformes, que han sido reportadas ser de mal pronóstico y con supervivencia menor a 5 años (Catalano et al., 2009; Zhai et al., 2020), esto indica que los casos en su mayoría estaban en un estado avanzado de la enfermedad.

Microscópicamente el 55.7% de CG fue tipo intestinal, según la clasificación de Lauren, este tipo ha sido reportado como el CG más frecuente en diversos grupos poblacionales (Catalano et al., 2009). Respecto a la localización anatómica del tumor, se encontró que en la mayoría de casos fue del cuerpo y en el antro gástrico estas localizaciones a diferencia de las regiones más proximales del órgano, se asocian a infección por *H. pylori* (Hansen et al., 2007). La prevalencia de infección por *H. pylori* en los casos estudiados fue de 51%. Otros estudios reportan que los casos de CG en países latinoamericanos presentan un 71% de prevalencia, sin embargo, se debe tener presente que la etiología del CG como otros cánceres es multifactorial, lo que implica una interacción entre diversos componentes, tanto bacterianos como dieta del paciente, estilo de vida incluyendo tabaquismo (Vahid & Davoodi, 2021) así como la carga genética del hospedero (Chiurillo, 2014; El-Omar et al., 2000; Petrovich, 2016).

El estadio clínico TNM más frecuente en los casos fue el estadio II, 27 (40.3%), lo que indica que el tumor invade muscularis, propia o sub serosa, y con ganglios linfáticos afectados, por lo general dependiendo el número de ganglios afectados, el pronóstico de los casos es malo (Catalano et al., 2009).

Los niveles plasmáticos de citocinas de los casos de CG fueron comparados con los niveles de las mismas citocinas con un grupo control de 132 sujetos aparentemente sanos, sin antecedentes de enfermedad cancerosa, que eran equiparables en edad y sexo. Diferentes publicaciones han reportado los altos niveles de citocinas asociadas al proceso inflamatorio gástrico crónico que se produce en el desarrollo del CG, los esfuerzos de investigación se han orientado a búsqueda e identificación de biomarcadores plasmáti-

cos que contribuyan al diagnóstico temprano y no invasivo de lesiones gástricas malignas (Sánchez-Zauco et al., 2017; Zou et al., 2018).

Se encontraron valores plasmáticos de las siete citocinas estudiadas, significativamente elevados en los casos de CG, comparados con el grupo control. Otros investigadores han descrito la relevancia de la elevación de los niveles de estas citocinas en el desarrollo de CG asociándola a la infección por *H. pylori* (Landskron et al., 2014, Sánchez-Zauco et al., 2017), aunque también se ha reportado dicha asociación en casos de CG sin infección por *H. pylori* (Zou et al., 2018). El presente estudio encontró significativamente elevados los niveles de las siete citocinas en comparación al grupo control, aunque no en asociación estadísticamente significativa a infección por *H. pylori*, identificada por la positividad a anticuerpos IgG circulantes, sabiendo que las limitaciones de estas pruebas, como el no diferenciar una infección actual de una infección pasada y la falta de pruebas fabricadas con antígenos locales, que identifiquen anticuerpos contra antígenos de cepas autóctonas, aunque la sensibilidad de la detección de IgG anti *H. pylori* se ha reportado tener sensibilidad y especificidad del 90% (Malfertheiner et al., 2016). Así mismo se deben considerar otros factores que inciden en el desarrollo del CG, siendo según la literatura los más relevantes, la virulencia de las cepas de *H. pylori* y la producción de toxinas CagA, la carga genética de hospedero que incluye polimorfismos de citocinas (Chiurillo, 2014; El-Omar et al., 2000; Petrovich, 2016; Torres, 2004) así como factores epigenéticos (Vahid & Davoodi, 2021).

Respecto a los niveles elevados de la citocina de Th1 (IFN γ) encontrados en los casos de CG, comparado al grupo control, podría indicar el proceso proinflamatorio que se produce en el desarrollo de CG. Estudios previos han descrito esta citocina como un mediador pro inflamatorio en el microambiente tumoral (Landskron et al., 2014). Se ha descrito también, como una citocina potencialmente útil con fines de detección temprana de CG (Sánchez-Zauco et al., 2017). Se ha identificado recientemente como inductor de PD-L1, molécula reconocida como inductor de muerte celular programada y supresor del sistema inmune, por lo que es importante en la inmunopatogenia del CG (Imai et al., 2020).

Un hallazgo relevante en la presente investigación es que cuando se relacionó el tipo de CG según la clasificación de Lauren, con los niveles plasmáticos de citocinas, únicamente los niveles de IFN γ se encontraron significativamente elevados en los casos de cáncer

gástrico de tipo difuso, sugiriendo que en este tipo de CG existe un mayor proceso inflamatorio, mediado por linfocitos Th1 en los pacientes que tenían este tipo de lesión gástrica, este tipo de lesión se considera ser de mayor malignidad que el CG tipo intestinal (Catalano et al., 2009). Sin embargo, hay autores que han descrito niveles elevados de esta citocina en los diferentes tipos de CG (Sánchez-Zauco et al., 2017). Otros investigadores han sugerido una mayor activación de linfocitos Th1 en los casos de CG difuso relacionando el tipo intestinal a la presencia de infección por *H. pylori* y a la capacidad de esta bacteria de polarizar la respuesta inmune a un perfil Th2 (van den Engel et al., 2006). La evidencia de la presente investigación, sugiere mayor activación de Th1 en este tipo de CG lo cual se debe confirmar con estudios que incluyan un mayor número de casos e identificación de polimorfismos de esta citocina.

Los niveles elevados de IL-4, en los pacientes con CG respecto al grupo control, es acorde con lo descrito previamente, ya que, esta citocina se ha encontrado elevada en otros estudios en todos los tipos de CG, aunque también en cáncer colorrectal, especialmente cuando se cuantifica localmente en el microambiente tumoral. La IL-4 se ha relacionado a pacientes con CG que presentan una elevada tasa de mortalidad y diseminación de las lesiones primarias. Se ha descrito también que los niveles plasmáticos de esta citocina correlacionan con los niveles detectados en el área cercana al tumor (Bednarsz-Misa et al., 2020). Otros estudios, relacionan polimorfismos de IL-4 con una elevación significativa de los niveles séricos de dicha citocina (Cárdenas et al., 2018). La cuantificación de IL-4 especialmente en el microambiente tumoral podría ser de utilidad en la identificación de casos de CG.

Con relación a la IL-10, los niveles plasmáticos de esta citocina se encontraron significativamente elevados en los casos de CG, adicionalmente la regresión logística mostró una asociación significativa de esta citocina como un predictor de CG. Los altos niveles séricos de IL-10 han sido descritos previamente por varios autores quienes han postulado su utilidad diagnóstica en CG (Sánchez-Zauco et al., 2017). La elevación de IL-10, además de haber sido descrita como biomarcador útil en el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, se ha asociado a la progresión de CG, sin embargo, se ha sugerido realizar estudios con un número mayor de pacientes y realizar comparaciones con grupo control que tengan edad similar (Shokrzadeh et al., 2018). Además, es conocido que la IL-10 se eleva en estados avanzados de CG, conduciendo a la incapacidad

de eliminar células malignas (Szkardkiewicz et al., 2010). Las células malignas pueden secretar IL-10, por lo que es una de las citocinas señaladas con utilidad diagnóstica. Adicionalmente en el presente estudio, se encontró la IL-10 significativamente elevada en los casos de CG que correspondieron al grupo étnico indígena, los niveles de esta citocina no se encontraron elevados en el grupo étnico indígena del grupo control. La explicación puede residir en los polimorfismos que pueden presentarse en grupos poblacionales diversos ante esta patología gástrica (Kulmambetova et al., 2020).

Los niveles plasmáticos de IL-17A se encontraron elevados en los pacientes con CG respecto al grupo control, sin encontrar asociación significativa con CG. Al analizar los niveles plasmáticos de IL-17A en los casos de CG divididos en dos grupos de edad, se encontraron significativamente elevados en los adultos mayores de 60 años, tanto en los casos como en los controles, aunque cuantitativamente los niveles fueron más elevados en los casos de CG. La elevación de esta citocina en el grupo control puede relacionarse con el estado inflamatorio que sufre el adulto mayor (Franceschi et al., 2007). Esta es una citocina pro inflamatoria que ha sido estudiada en CG, donde se ha caracterizado por encontrarse en niveles elevados (Karabulut, 2019). Un reciente metaanálisis reporta que los efectos generales de dos polimorfismos rs2275913 y IL-17F rs763780, de IL 17A, se asocian significativamente con la susceptibilidad al CG previamente ya descrito (Jie-Fang et al., 2019). En el análisis de etnicidad, estos dos polimorfismos se asociaron con poblaciones asiáticas, pero no con caucásicos (Long et al., 2015). En el presente estudio, los niveles elevados de esta citocina, no se encontraron asociados al grupo étnico.

Con relación a las otras citocinas estudiadas, producidas por diferentes tipos celulares, como la IL-1 β , que mostró niveles plasmáticos elevados en los casos de CG, esta tiene función pro inflamatoria y se ha descrito tanto en modelos animales como en humanos, que se puede encontrar elevada en CG (Sánchez-Zauco et al., 2017), especialmente cuando el paciente tiene infección por *H. pylori* (Hitzler et al., 2012). El presente estudio la encontró elevada independientemente del status de anticuerpos anti *H. pylori*.

Por otro lado, los polimorfismos de la IL-1 β se han asociado también con la mayor susceptibilidad a padecer CG en población costarricense reconociéndose la necesidad de efectuar más estudios que contribuyan a caracterizar estas variaciones (Alpizar-Alpizar et al.,

2005). Adicionalmente, también en población china se han encontrado polimorfismos de IL-1 β asociados a CG (Zhang et al., 2005). El presente estudio a pesar de encontrarla significativamente elevada en los casos, la regresión logística no demostró asociación ($p > .05$).

Se evidenció la elevación de IL-6 y la regresión logística demostró asociación con los casos de CG, lo que ha sido descrito previamente por otros autores, incluso, se ha asociado a la diseminación o metástasis de una lesión primaria (Ashizawa et al., 2005). Adicionalmente se ha reportado que la IL-6 es una citocina multifuncional que entre sus acciones puede regular positivamente la metilación del ADN (Foran et al., 2010). Los niveles elevados en los casos de CG en el presente estudio, son consistentes con lo previamente descrito con relación a la presencia de CG, aunque no se demostró su elevación con los estadios más avanzados de CG $p = .324$. La IL-6 se encontró elevada en el grupo control de adultos mayores, lo que guarda relación con el estado pro inflamatorio que caracteriza esta etapa de la vida (Franceschi et al., 2007)

Los altos niveles de TNF- α encontrados en los casos de CG respecto al grupo control, aunque no asociados directamente a CG, concuerda con lo descrito previamente, siendo una citocina pro inflamatoria que se ha encontrado elevada en los casos de CG, aunque estadísticamente no significativa (Epplein et al., 2013). Recientemente se ha descrito que TNF- α tiene funciones en la inmunopatogenia del CG, por medio de la inducción de *PDL-1*, que codifica la síntesis de PDL-1 la cual es una molécula inmunosupresora, al igual que otras citocinas como IL-6, ha sido identificado como inductor inmunológico involucrado en el desarrollo de CG (Ju et al., 2020). El presente estudio, describe el TNF- α específicamente elevado en los adultos mayores de 60 años en los casos de CG y en los controles, pero siempre más elevada en los casos respecto a controles, esta elevación en el grupo control se puede explicar por el estado pro inflamatorio que se ha descrito en el adulto mayor (Franceschi et al., 2007). En adultos mayores se ha descrito que en el envejecimiento disminuye la expresión del receptor de IL-2, hay pérdida de los linfocitos T naïve, lo que también favorece la disminución de IL-2. El adulto mayor se presenta un estado inflamatorio crónico, causado por un incremento en los niveles de IL-6 y TNF- α lo que favorece la apoptosis de linfocitos CD4 y CD8. Lo encontrado en el presente estudio está acorde a lo reportado previamente (Saavedra & García, 2014).

Se encontró por regresión logística, una asociación como moléculas predictoras de CG a IL-6 y a

IL-10. La IL-6 tiene una acción multifuncional, lo que ha sido descrito por varios autores (Amieva & Peek, 2016; Landskron et al., 2014; Lindholm et al., 1998; Sánchez-Zauco et al., 2017). Por otro lado, IL-10 tiene función principalmente antiinflamatoria, es producida principalmente por células Th2, está descrito en la literatura que los altos niveles de esta citocina están asociados a CG (Shokrzadeh et al., 2018), especialmente algunos polimorfismos (Alpizar-Alpizar et al., 2020). La literatura revisada se enfoca en estudios con grupos seleccionados de citocinas y se han establecido asociaciones que han contribuido al mejor entendimiento de la inmunopatología del CG, sin embargo hay factores del hospedero como factores étnicos, los que determinan la presencia de polimorfismos genéticos en las citocinas que aumentan la susceptibilidad al desarrollo de CG, adicionalmente, la variación geográfica de la prevalencia de las distintas cepas de *H. pylori* de mayor o menor virulencia y su interacción con el sistema inmune del hospedero (Cover, 2016; Cover & Blanke, 2005; Polk & Peek, 2010).

Los métodos de detección temprana y no invasiva de CG han sido considerados una necesidad preponderante para mejorar el manejo clínico de los casos. Internacionalmente, la investigación se inclina a la búsqueda de biomarcadores que contribuyan a su detección con el propósito de mejorar su manejo. Se han estudiado los niveles de pepsinógenos (Zhou et al., 2020), la proteína suPAR (Fernández-Bohrán et al., 2020), la detección de ARN metilado (Abbasi & Heydari, 2018) y la detección y cuantificación de citocinas, la cual es prominente en el microambiente tumoral. Estudios recientes han identificado que las citocinas pueden ser detectadas a nivel plasmático siendo representativas de los niveles encontrados en el microambiente tumoral, tanto en pacientes con lesiones gástricas pre malignas como malignas. La determinación sérica IL-6 e IL-10 ha sido estudiada, identificándose estas citocinas como biomarcadores plasmáticos útiles en la identificación de casos de CG (Landskron et al., 2014). La presente investigación concuerda con lo publicado previamente al identificar asociación entre las citocinas IL-6 e IL-10 en los casos de CG, independientemente de la infección por *H. pylori*. Aunque, no se puede afirmar que la elevación de estas citocinas sea específica en casos de CG ya que otros procesos patológicos, infecciosos o neoplásicos pueden provocar elevación especialmente de IL-6, como la infección Sars -Cov -2 (Coomes & Haghbayan, 2020). Recientemente ambas citocinas IL-6 e IL-10 se han descrito como moléculas marcadoras de mortalidad por Covid-19 (Udomsinprasert et al., 2021).

Por otro lado, la elevación de IL-10, ha sido relacionada a diversos tipos de cáncer principalmente cuando son lesiones de mal pronóstico (Zhao et al., 2015).

Como conclusión general podemos afirmar que, en el grupo de pacientes con CG estudiados, se observan altos niveles de citocinas de todos los grupos celulares; de Th1 (IFN γ), de Th2 (IL-4 IL-10), de Th17, (IL-17-A) y de un grupo de citocinas pro inflamatorias producidas por diversos tipos celulares: IL-1 β , IL-6 y TNF α , comparado dichos niveles con el grupo control, equiparable en edad, sexo y etnia, libres de enfermedad maligna. A pesar de ello, únicamente dos citocinas se encontraron estar asociadas a CG, la IL-6 y la IL-10.

Se encontró que el tipo microscópico difuso de CG, (clasificación de Lauren), se encuentra significativamente asociado a niveles elevados de IFN γ , lo que podría ser de utilidad para la clasificación inicial de este tipo de CG. Así mismo al analizar el grupo étnico de los casos, se encontró que la etnia indígena posee valores significativamente elevados de IL-10.

Los hallazgos en el presente estudio, se inclinan a que el perfil inmunológico en los pacientes con CG del grupo estudiado es Th2, provocando un estado inmunomodulador al paciente. La utilidad del estudio del perfil inmunológico en los pacientes con CG, destacan a IL-6 e IL-10 como posibles moléculas predictoras de CG.

Se considera necesario realizar estudios que comparen los niveles plasmáticos de citocinas en pacientes que padezcan distintos grados de desarrollo de una lesión maligna: atrofia, metaplasia y displasia, para identificar la evolución de los niveles de citocinas en las etapas de desarrollo de CG y poder identificar las posibles citocinas predictoras del paso de una lesión pre-maligna a maligna. Así mismos estudios genéticos de polimorfismos de citocinas que pueden ser factores del hospedero que contribuyen al desarrollo de CG, especialmente en el grupo étnico indígena.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: CIV-B, RF-B, EHL, JFM-V
 Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: CIV-B, IAW,
 Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: CIV-B, RF-B
 Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: CIV-B, FN, JFM-V
 Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: CIV

Materiales suplementarios

No tiene materiales suplementarios

Referencias

- Abbasi, A., & Heydari, S. (2018). Studying the expression rate and methylation of Reprimo gene in the blood of patients suffering from gastric cancer. *European journal of Translational Myology*, 28(2), 7423. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2018.7423>
- Alpizar-Alpizar, W., Pérez-Pérez, G. I., Une, C. P., Cuenca, & Sierra, R. (2005). Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a high-risk population of Costa Rica. *Clinical Experimental Medicine*, (5), 169-176. <https://doi.org/10.1007/s10238-005-0082-3>
- Alpizar-Alpizar, W., Une C., & Sierra R. (2009). La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico. *Acta Médica Costarricense*, 51(2), 76-81.
- Amieva, M., & Peek, R. (2016) Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 150(1), 64-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>.
- Ashizawa, T., Okada, R., Suzuki, Y., Takagi, M., Yamazaki, T., Sumi, T., Oki, T., Ohnuma, S., & Aoki, T. (2005). Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: Role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric Cancer*, 8(2),124-131. <https://doi.org/10.1007/s10120-005-0315-x>.
- Bednarz-Misa, I., Diakowska, D., Szczuka, I., Fortuna, P., Kubiak, A., Rosińczuk, J., & Krzystek-Korpacka, M. (2020). Interleukins 4 and 13 and their Receptors are differently expressed in gastrointestinal tract cancers, depending on the anatomical site and disease advancement, and improve colon cancer cell viability and motility. *Cancers*, 12(6), 1463. <https://doi.org/10.3390/cancers12061463>
- Cárdenas, D. M., Sánchez, A. C., Rosas, D. A., Rivero, E., Paparoni, M. D., Cruz, M. A., Suárez, Y. P., & Galvis, N. F. (2018). Preliminary analysis of single-nucleotide polymorphisms in IL-10, IL-4, and IL-4R α genes and profile of circulating

- cytokines in patients with gastric Cancer. *BMC Gastroenterol*, 18, Article 184. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0913-9>
- Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G. D., Gatta, G., Braud, F., & Cutsem, E. (2009). Gastric cancer. *Critical Review in Oncology/Hematology*, 71(2), 127-164. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.01.004>
- Chiurillo, M. A. (2014). Role of gene polymorphisms in gastric cancer and its precursor lesions: Current knowledge and perspectives in Latin American countries. *World Journal of Gastroenterology*, 20(16), 4503-4515. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4503>
- Coomes, E. A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 30(6), 1-9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
- Correa, P. (1992). Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, 52(24), 6735-6740.
- Cover, T., & Blanke, S. (2005). *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nature Reviews Microbiology*, 3, 320-332. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1095>.
- Cover, T. (2016). *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *American Society of Microbiology*, 7(1), 1-9. <https://doi.org/10.1128/mBio.01869-15>.
- El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, H. J., Young, H. A., Herrera, J., Lissow, J., Youan, C., Rothman, N., Lanyon, G., Martin, M. Fraulmeni Jr., J., & Rabkin, C. S. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 404(6842), 398-402. <https://doi.org/10.1038/35006081>
- Epplein, M., Xiang, Y.-B., Cai, Q., Peek Jr., R. M., Li, H., Correa, P., Gao, J., Wu, J., Michel, A., Pawlita, M., Zheng, W., & Shu, X.-O. (2013). Circulating cytokines and gastric cancer risk. *Cancer Causes & Control*, 24(12), 2245-2250. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0284-z>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Fernández-Bostrán, R., Wellmann, I. A., Une, C., Méndez-Chacón, E., Hernández de Rodas, E., Bhandari, B., & Villagrán de Tercero, C. I. (2020). Seroprevalence of *Helicobacter pylori* CagA Antibodies in Guatemalan Gastric Cancer Patients: Association of Seropositivity with Increased Plasma Levels of Pepsinogens but not Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(1), 260-265. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0934>
- Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., Panourgia, M. P., Invidia, L., Celani, L., Scurti, M., Cevenini, E., Castellani, G. C., & Salvioli, S. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*, 128(1), 92-105. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016>
- Foran, E., Garrity-Park, M. M., Mureau, C., Newell, J., Smyrk, T. C., Limburg, P. J., & Egan, L. J. (2010). Upregulation of DNA methyltransferase-mediated gene silencing, anchorage-independent growth, and migration of colon cancer cells by interleukin-6. *Molecular Cancer Research: MCR*, 8(4), 471-481. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0496>
- Gao, J.-F., Zhang, H. Lv, J., Wang, L., & Fan, Y.-Y. (2019). Associations of the IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms with the risk of digestive system neoplasms: A meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 67, 248-259. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.016>
- Hansen, S., Vollset, S. E., Derakhshan, M. H., Fyfe, V., Melby, K. K., Aase, S., Jellum, E., & McColl, K. E. (2007). Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*, 56(7), 918-925.
- Herrera-Goepfer, R., Zúñiga, J., Hernández-Guerrero, A., Rodríguez-Reyna, T., Osnalla, N., Ruíz-Morales, J., Vargas-Alarcón, G., Yamamoto-Furusho, J., Mohar-Betancourt, A., Hernández-Pando, R., & Granados, J., (2004). Asociación del alelo HLA-DQB1*0501 del complejo mayor

- de histocompatibilidad con cáncer gástrico en México. *Gaceta Médica de México*, 140(3), 299-303.
- Hitzler, I., Sayi, A., Kohler, E., Engler, D. B., Koch, K. N., Hardt, W.-D., & Müller, A. (2012). Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 188(8), 3594-3602. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103212>
- Imai, Y., Chiba, T., Kondo, T., Kanzaki, H., Kanayama, K., Ao, J., Kojima, R., Kusakabe, Y., Nakamura, M., Saito, T., Nakagawa, R., Suzuki, E., Nakamoto, S., Muroyama, R., Tawada, A., Matsumura, T., Nakagawa, T., Kato, J., Kotani, A., ... Kato, N. (2020). Interferon- γ induced PD-L1 expression and soluble PD-L1 production in gastric cancer. *Oncology Letters*, 20(3), 2161-2168. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11757>
- Ju, X., Zhang, H., Zhong, Z., Chen, M., & Wang, Q. (2020). Tumor-associated macrophages induce PD-L1 expression in gastric cancer cells through IL-6 and TNF- α signaling. *Experimental Cell Research*, 396(2), 112315. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112315>
- Kao, J. Y., Rathinavelu, S., Eaton, K. A., Bai, L., Zavros, Y., Takami, M., Pierzchala, A., & Merchant, J. L. (2006). *Helicobacter pylori*-secreted factors inhibit dendritic cell IL-12 secretion: a mechanism of ineffective host defense. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 291(1), G73-G81. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00139.2005>
- Karabulut, M., Usul Afsar, C., Serimez, M., & Karabulut, S. (2019). Serum IL-17 levels can be diagnostic for gastric cancer. *Journal of B.U.O.N.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(4), 1601-1609.
- Kulmambetova, G., Shtefanov, I., Aitkulova, A., Imanbekova, M., Iskakova, A., Makishev, A., & Ramankulov, Y. (2020). Association of polymorphisms in TP53 and the promoter region of IL10 with gastric cancer in a Kazakh population. *Bosnian journal of Basic Medical Sciences*, 20(4), 539-546. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2020.4761>
- Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *Journal of Immunology Research*, Article 19149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
- Lindholm, C., Quiding-Järbrink, M., Lönroth, H., Hamlet, A., & Svennerholm, A. M. (1998). Local cytokine response in *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infection and Immunity*, 66(12), 5964-5971. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.12.5964-5971.1998>
- Long, Z.-W., Yu, H.-M., Wang, Y.-N., Liu, D., Chen, Y.-Z., Zhao, Y.-X., & Bai, L. (2015). Association of IL-17 polymorphisms with gastric cancer risk in Asian populations, *World Journal of Gastroenterology*, 21(18), 5707-5718. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5707>
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A. O., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., Bazzoli, F., Gasbarrini, A., Atherton, J., Graham, D. Y., Hunt, R., Moayyedi, P., Rokkas, T., Rugge, M., Selgrad, M., Suerbaum, S., Sugano, K., & El-Omar, E. M. (2017). Management of *helicobacter pylori* infection-the maastricht V/Florence consensus report. *Gut*, 66(1), 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- Peek, R. M., Fiske, & C., & Wilson, K. T. (2010). Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiological Reviews*, 90(3), 831-858. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2009>
- Petrovich, I., & Ford, J.M. (2016). Genetic predisposition to gastric cancer. *Seminars in Oncology*, 43(5), 554-559. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.006>
- Poorolajal, J., Moradi, L., Mohammadi, Y., Cheraghi, Z., & Gohari-Ensaf, F. (2020). Risk factors for stomach cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Health*, 42, Article e2020004. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020004>
- Saavedra, H., & García Verdecia, B. (2014). Inmunosenescencia: Efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(4), 332-345.
- Sánchez-Zauco, N., Torres, J., Gómez, A., Camorlinga-Ponce, M., Muñoz-Pérez, L., Herrera-Goepfert,

- Medrano-Guzmán, Giono-Cerezo, S., & Maldonado-Bernal, C. (2017). Circulating blood levels of IL-6, IFN- γ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: A controlled study. *BMC Cancer*, *17*(1), Article 384. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3310-9>
- Shokrzadeh, M., Mohmmadpour, A., Hoseini, V., Abediankenari, S., Ghassemi-Barghin, N., & Tabari, Y. (2018). Serum cytokine of IL-2, IL-10 and IL-12 levels in patients with stomach adenocarcinoma. *Arquivos de Gastroenterologia*, *55*(4) 385-389. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-83>.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2020) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*, *71*(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Szkaradkiewi cz, A., Karpiński, T. M., Drews, M., Borejsza-Wysocki, M., Majewski, P., Andrzejewska, E. (2010). Natural killer cell cytotoxicity and immunosuppressive cytokines (IL-10, TGF-beta1) in patients with gastric cancer. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, Article 901564. <https://doi.org/10.1155/2010/901564>.
- Torres, M. M., Acosta, C. P., Sicard, D. M., & Groot de Restrepo, H. (2004). Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomedica*, *24*(2), 153-62.
- Udomsinprasert, W., Jittikoon, J., Sangroongruangsri, S., & Chaikledkaew, U. (2021). Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-Alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *Journal of Clinical Immunology*, *41*(1), 11-22. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00899-z>
- Vahid, F., & Davoodi, S. H. (2021). Nutritional Factors Involved in the Etiology of Gastric Cancer: A Systematic Review. *Nutrition and Cancer*, *73*(3), 376-390. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1756353>
- van den Engel, N. K., Winter, H., Rüttinger, D., Shau, I., Schiller, M., Mayer, B., Moudgil, T., Meimarakis, G., Stolte, M., Jauch, K. W., Fox, B. A., & Hatz, R. A. (2006). Characterization of immune responses in gastric cancer patients: A possible impact of *H. pylori* to polarize a tumor-specific type 1 response? *Clinical Immunology*, *120*(3), 285-296. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.04.566>
- Wellmann, I. A., Villagrán, C. I., Fernández-Bostrán R., Hernández, E., & Une, C. (2018). Valor diagnóstico de las proteínas uPAR en sangre para el cáncer gástrico en Guatemala. *Ciencia Tecnología y Salud*, *5*(1), 43-53. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v3i2.341>
- Zhai, Z., Zhu, Z.-Y., Zhang, Y., Yin, X., Han, B.-L., Gao, J.-L., Lou, S.-H., Fang, T.-Y., Wang, Y.-M., Li, C.-F., Yu, X.-F., Ma, Y., & Xue, Y.-W. (2020). Prognostic significance of Borrmann type combined with vessel invasion status in advanced gastric cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, *12*(9), 992-1004. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i9.992>
- Zhang, W.-H., Wang, X.-L., Zhou, J., An, L.-Z., Xie, X.-D. (2005). Association of interleukin-1B (IL-1B) gene polymorphisms with risk of gastric cancer in Chinese population. *Cytokine*, *30*(6), 378-381. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.02.002>
- Zhao, S., Wu, D., Wu, P., Wang, Z., & Huang, J. (2015). Serum IL-10 Predicts Worse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *10*(10), Article e0139598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139598>
- Zhou, X., Zhu, H., Zhu, C., Lin, K., Cai, Q., Li, Z., & Du, Y. (2020). *Helicobacter pylori* infection and serum pepsinogen level with the risk of gastric Precancerous Conditions: A Cross-sectional study of high-risk gastric cancer population in China. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *55*(9), 778-784. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001444>
- Zou, Z., Zhao, L., Su, S., Liu, Q., Yu, L., Wei, J., Yang, Y., Juan, D., Jie, S., Xiaoping, Q., Xiangshan, F., Wenxian, G., Baorui, L., (2018). The plasma levels of 12 cytokines and growth factors in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*, *97*(19), Article e0413. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010413>

Eficiencia de solubilización de fósforo de aislados nativos guatemaltecos de *Pseudomonas fluorescens*

Phosphorus solubilization efficiency of native Guatemalan isolates of Pseudomonas fluorescens

José A. Ruiz-Chután ^{1,2*}, Julio E. Berdúo-Sandoval ¹, Aníbal Sacbajá¹, Marie Kalousová ²,
Bohdan Lojka ², Eloy Fernández ², Jana Žiarovská ³, Amílcar Sánchez-Pérez¹

¹Facultad de Agronomía, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala

²Department of Crop Sciences and Agroforestry, Czech University of Life Sciences Prague, Czech Republic

³Department of Genetics and Plant Breeding, Slovak University of Agriculture in Nitra, Slovak Republic

*Autor al que se dirige la correspondencia: josealejandro.ruiz@icloud.com

Recibido: 30 de mayo 2020 / Revisión: 29 de enero 2021 / Aceptado: 28 de octubre 2021

Resumen

El fósforo (P) es un elemento esencial en la producción agrícola, pero debido a su compleja dinámica en el suelo, solo una pequeña cantidad es aprovechable para las plantas, ya que la mayoría del P se encuentra en formas insolubles, especialmente, en suelos Andisoles de origen volcánico. Los microorganismos con capacidad solubilizadora de fósforo (MSF) son una alternativa para transformar el P a formas solubles y aprovechables por las plantas; además de brindar múltiples beneficios ambientales. Este trabajo identificó y evaluó in vitro, aislados nativos de *Pseudomonas fluorescens* Mingula, obtenidos de regiones guatemaltecas con suelos Andisoles que limitan la producción agrícola por la alta fijación de P. Se realizaron cultivos in vitro de la bacteria en medio *National Botanical Research Institute's phosphate growth* (NBRIP), con fosfato tricálcico $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ como fuente de P insoluble y se midió el índice de solubilización de fósforo (ISF). Un total de 35 aislados de *P. fluorescens* fueron identificados y confirmados por PCR específico. El análisis de relaciones genéticas con el marcador AFLP, mostró dos grupos: el grupo A incluyó a los aislados con ISF mayores a 1.75, mientras el grupo B incluyó a aquellos con ISF menor a 1.75. La comparación de ISF entre los aislados y departamentos, demostró diferencia estadísticamente significativa ($p < .001$), con el aislado Pf_33 como más eficiente. Debido al potencial de solubilización de los aislados nativos del grupo genético A (ISF > 1.75), estos se recomiendan para futuras investigaciones que determinen su respuesta a condiciones de campo y estrategias para el desarrollo de biofertilizantes.

Palabras claves: Disponibilidad de fósforo, andisoles, relaciones genéticas, índice de solubilización, estabilidad de solubilización

Abstract

Phosphorus (P) is an essential element in agricultural production, but due to its complex dynamics in the soil, only a tiny amount is usable by plants. This is because most P is in insoluble forms, especially in volcanic Andisol soils. Microorganisms with phosphorus solubilizing capacity (MSF) are an alternative for transforming P into soluble forms usable by plants and providing multiple environmental benefits. This research identified and evaluated in vitro native isolates of *Pseudomonas fluorescens* Mingula, obtained from Guatemalan regions with Andisol soils that limit agricultural production due to high P fixation. In vitro cultures of the bacteria were grown on the *National Botanical Research Institute's phosphate* medium (NBRIP), with tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ as a source of insoluble P, and We measured the phosphorus solubilization index (PSI). We identified and confirmed a total of 35 isolates of *P. fluorescens* by specific PCR. Using the AFLP marker, genetic relationship analysis showed two groups: group A included isolates with PSI greater than 1.75, while group B included those with FSI less than 1.75. Comparing of PSI between isolates and departments showed statistically significant differences ($p < 0.001$), respectively, with the Pf_33 isolate as the most efficient. Because of the high solubilization potential of the native isolates of genetic group A (FSI > 1.75), We recommend future research to determine their response to field conditions and strategies for biofertilizer development.

Keywords: Phosphorus solubilization, andisols, genetic diversity, solubilization index, solubilization stability



Introducción

El fósforo (P) es el segundo nutriente más abundante en el suelo después del nitrógeno (Hariprasad & Niranjana, 2009). Este es esencial para el desarrollo y crecimiento de las plantas y representa hasta el 0.2% del peso seco de estas (Azziz et al., 2012; Tak et al., 2012). La deficiencia de P produce plantas atrofiadas con una coloración púrpura en las hojas, además de provocar una baja eficiencia fotosintética y retrasar los procesos de maduración (Kruse et al., 2015; Sharma, 2011). Junto al nitrógeno (N), el P se considera como nutriente limitante en la producción agrícola en regiones subtropicales (Kuhad et al., 2011) como Guatemala.

En cuanto al origen del P, este tiene lugar a partir de las apatitas y depósitos de fosfato natural de donde se obtiene mediante los procesos de meteorización, lixiviación, erosión y extracción industrial como fertilizante (Cerón & Aristizábal, 2012; Shen et al., 2011). El P presenta un ciclo dinámico y complejo en el suelo que involucra procesos como la adsorción/desorción, precipitación/disolución, mineralización/inmovilización, meteorización y transformaciones de P en la fase sólida, como la difusión, penetración y recristalización en la fase sólida (Hou et al., 2019). Este dinamismo provoca que solo una pequeña porción del fósforo soluble en el suelo pueda ser aprovechado por las plantas, mientras que el resto del P queda en formas insolubles o fijadas en la superficie de las arcillas coloidales (Espinosa-Sánchez & Sanabria, 2015; Melenya et al., 2015).

El fenómeno de fijación de P se presenta fuertemente en suelos originados a partir de cenizas volcánicas, principalmente los Andisoles, lo que restringe la cantidad de P disponible para las plantas (Borie & Rubio, 2003). Por esta razón, los Andisoles tienen un alto requerimiento de aplicación de fertilizantes como fuente de P para cumplir con los requerimientos nutricionales de las plantas (Dahlgren et al., 2004). Anualmente, se estima que en todo el mundo se aplican alrededor de 52.3 billones de toneladas de fertilizantes fosfatados (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 2019) de los cuales alrededor de 0.2% es aprovechado por las plantas (Islam et al., 2019). El resto del P es fijado o retenido en formas insolubles para las plantas al formar fosfatos con aluminio (AlPO_4) o hierro (FePO_4) en suelos ácidos y con calcio (Ca_3PO_4) en suelos alcalinos o calcáreos (Callejas-Cañarte et al., 2018; Delfim et al., 2018). Esto se traduce en altas concentraciones de P en la mayoría

de agroecosistemas desarrollados en Andisoles, del cual solo una pequeña porción está disponible y puede ser aprovechado por las plantas (Redel et al., 2007; Velásquez et al., 2016).

Actualmente, las cuantificaciones de las reservas de P sugieren que estas podrían agotarse en un período de 50 a 100 años, ya que para el 2030 se pronostica que la demanda de fósforo llegue a su punto máximo (Cordell et al., 2009). Dado el incremento en la demanda de la producción agrícola, la disponibilidad de P es de vital importancia para garantizar la seguridad alimentaria (Cordell et al., 2011; Kamal et al., 2019).

El mal manejo de los fertilizantes tiene un alto impacto ambiental debido a las pérdidas por lixiviación, escorrentía de nutrientes (Delfim et al., 2018; Liu et al., 2018), acumulación de metales pesados, entre otros (AlKhader, 2015). Se ha reportado que la escorrentía de P y N ha acelerado el proceso de eutrofización y brote de algas que ponen en riesgo los ecosistemas acuáticos (Chowdhury et al., 2017) tal es el caso del Lago de Atitlán (Rejmánková et al., 2011) y el Lago de Izabal (Obrist-Farner et al., 2019) en Guatemala. Además de los impactos ya mencionados, la producción de fertilizantes fosfatados también es costosa e insostenible (Situmorang et al., 2015).

Ante este escenario, el uso de microorganismos solubilizadores de fósforo (MSF) surge como una alternativa prometedora para tener una producción agrícola con bajo impacto ambiental (Alori et al., 2017). Estos microorganismos incrementan la disponibilidad de fósforo, por lo que se consideran una opción prometedora a la dependencia de fertilizantes de síntesis química. Los MSF han sido aislados de diversos suelos y cultivos existiendo numerosos reportes de su éxito al ser evaluados en diferentes condiciones de campo e in vitro (Chawngthu et al., 2020; Hii et al., 2020; Linu et al., 2019; Munir et al., 2019). Estos antecedentes sustentan la importancia de la investigación de los MSF en Guatemala para lograr su futura aplicación en la producción agrícola.

Entre los MSF, destacan las bacterias solubilizadoras de fósforo (BSF) por su alta capacidad de solubilización, que incrementan la disponibilidad de P a través de la producción y liberación de distintos ácidos orgánicos en el suelo (Billah et al., 2019; Liang et al., 2020) por lo cual son una opción prometedora para ser utilizados como biofertilizantes (Batool & Iqbal, 2019; Kalayu, 2019). Dentro de las BSF, la especie *Pseudomonas fluorescens* es particularmente conocida por sus múltiples funciones como biocontrol

(Pérez-Álvarez et al., 2015), estimulante de crecimiento en plantas (Elekhtyar, 2016; Qessaoui et al., 2019) y, sobre todo, por su capacidad de biofertilización por su acción solubilizadora de P (Breitkreuz et al., 2020; Rahman et al., 2017; Sarikhani et al., 2020; Yadav et al., 2016).

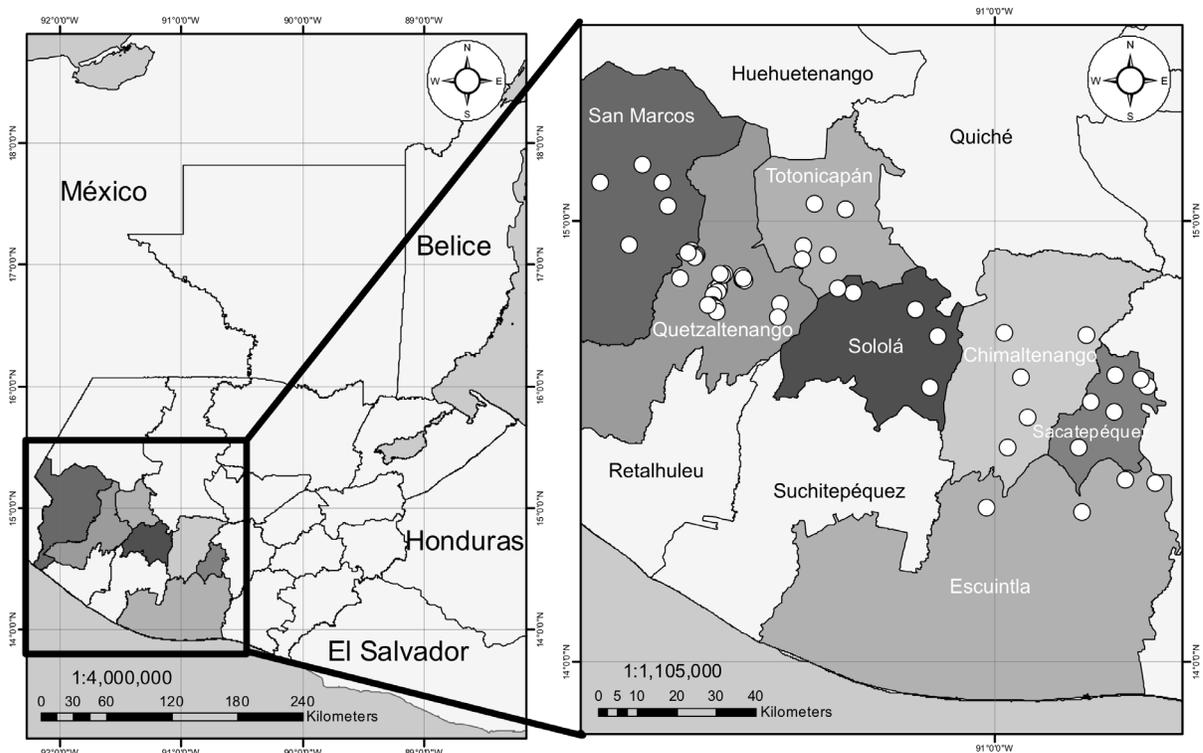
En Guatemala se reportan agroecosistemas, como el Valle de Almolonga, Quetzaltenango, con valores que sobrepasan los rangos óptimos (12-16 ppm) de P (Pérez-Reynoso, 2008). Esto es consecuencia del uso desmedido de fertilizantes fosfatados. A la fecha no existen publicaciones sobre la evaluación de microorganismos solubilizadores de fósforo en el país. Como respuesta a la problemática de la fijación de fósforo y ante la falta de estrategias sostenibles a dicha situación a nivel nacional, esta investigación tuvo como objetivo evaluar la eficiencia de solubilización, bajo condiciones in vitro, de aislados nativos de *P. fluorescens* obtenidos de suelos Andisoles de Guatemala y vincular sus relaciones genéticas con la eficiencia solubilizadora.

Materiales y Métodos

Muestreo y aislamientos de *P. fluorescens*

Durante los meses de abril a agosto del 2019, un total de 40 muestras de suelo fueron colectadas en los departamentos de Sacatepéquez, Chimaltenango, Escuintla, Sololá, Totonicapán, Quetzaltenango y San Marcos; por su ubicación en la región de suelos Andisoles (Figura 1). Cada muestra consistió en 1 Kg de suelo, el cual fue tomado a una profundidad de 10-15 cm en el área de la rizófera de cultivos ubicados en las áreas de muestreo. También se tomaron muestras en zonas boscosas sin presencia de cultivos (Figura 2). El suelo colectado fue depositado en bolsas plásticas estériles y transportado al laboratorio de Biotecnología de la Facultad de Agronomía, USAC y posteriormente tamizado a 2 mm (McPherson et al., 2018).

Figura 1
Mapa de ubicación de las muestras de suelo colectas en la región de suelos Andisoles de Guatemala



El proceso de aislamiento de las bacterias fue realizado mediante el método de diluciones seriadas, para lo cual se tomó 1g de suelo y se diluyó en 9 mL de agua desmineralizada estéril, obteniendo una dilución 10⁻¹, a partir de esta se realizaron diluciones hasta 10⁻⁴. De la dilución 10⁻⁴ se tomaron 20 µl que fueron inoculados sobre el medio de cultivo King B reportado por King y colaboradores (1954) como medio diferencial para *P. fluorescens*. Las cajas de Petri fueron selladas con papel Parafilm y se incubaron a 28 °C en oscuridad, observándolas a los 3 días para identificar el desarrollo de colonias bacterianas y exponiéndolas a luz UV para la identificación de las colonias fluorescentes (Johnsen & Nielsen, 1999).

Extracción de ADN

Para la extracción del ADN se empleó el kit comercial Gentra® basado en la metodología propuesta por el fabricante para bacterias Gram negativas.

Identificación molecular de *P. fluorescens*

Para la identificación molecular se realizó una PCR con los cebadores 16SPSEfluF (5'- TGCATT-CAAAACTGACTG - 3') y 16SPSER (5'- AATCA-

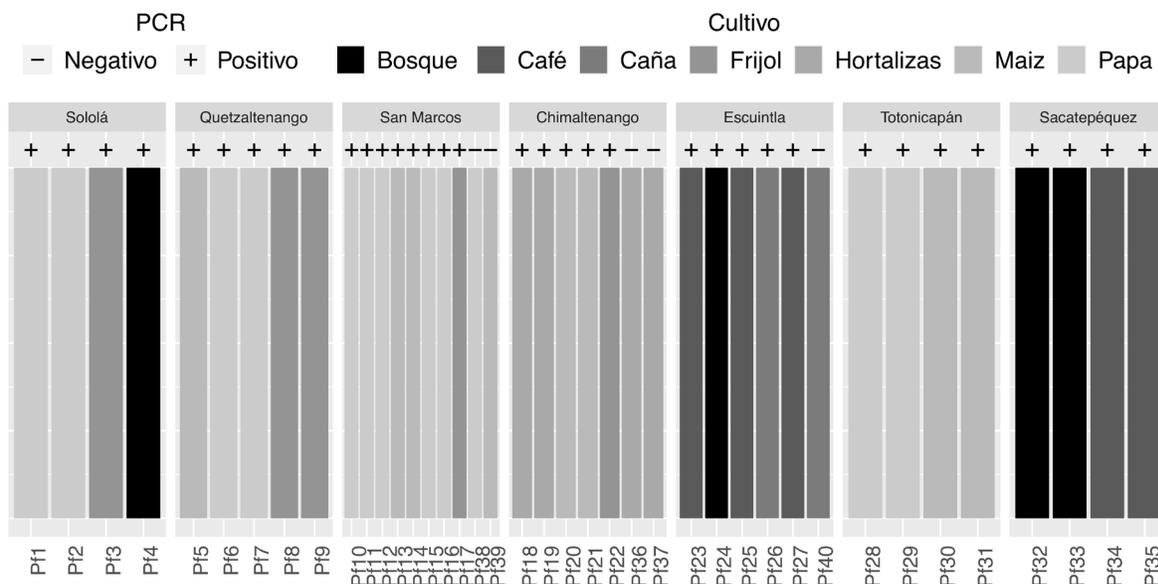
CACCGTGGTAACCG - 3') (Scarpellini et al., 2004). La reacción fue preparada para un volumen de 50 µL conteniendo solución de amortiguación para PCR (1X), DNTP's (200 µM de cada uno), MgCl₂ (2mM), cebador (0.5 µM de cada uno), TaqDNA polimerasa (1 unidad) y ADN (50ng). Las condiciones para la PCR fueron las siguientes: Un ciclo a 94 ¼C por 5 min, seguido de 30 ciclos a 94 °C por 1 min, 55 °C por 1 min, 72 °C por 2 min y una extensión final de 72 °C por 10 min. Las reacciones positivas generaron un fragmento de 850 pb. Las muestras se amplificaron en un termociclador Bio Rad PTC-200. Todos los productos de PCR generados fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio (0.1 µg/mL) en amortiguador TAE 1X y visualizados en un transiluminador de luz UV. Para la determinación del tamaño de los fragmentos obtenidos se utilizó un marcador de peso molecular 3 Kb (SibEnzyme Ltd.).

Protocolo de AFLP para la caracterización molecular de *P. fluorescens*

El marcador molecular AFLP (Vos et al., 1995) fue utilizado debido a su alta capacidad para identificar regiones polimórficas en el genotipado de varias especies del género *Pseudomonas* (Abdul-Wahab

Figura 2

Detalle del sitio de colecta, cultivo de donde se tomaron las muestras de suelo para el aislamiento de *Pseudomonas fluorescens* y resultados de la confirmación de la especie por PCR



et al., 2014; Kumar et al., 2014). A partir de las muestras positivas mediante PCR, se desarrolló la siguiente metodología: se utilizó ADN genómico a una concentración de 10 ng/μL, el cual fue digerido con las enzimas de restricción EcoR1/MseI y se incubó por 2 h a 37 °C y después a 70 °C por 15 min para desactivar las enzimas de restricción. La ligación de los adaptadores se llevó a cabo con los reactivos del kit AFLP® Analysis Sistem for Microorganism y se incubó durante 2 h a 20 °C. Seguidamente se realizó una preamplificación con la reacción en cadena de la polimerasa; el programa empleado en el termociclador fue el siguiente: 94 °C por 30 s, 56 °C por 60 s, 72 °C por 60 s, por 20 ciclos. Los productos amplificados se visualizaron en un gel de agarosa al 2%. Se hizo una amplificación selectiva con los cebadores M-A + E-C del kit los cuales produjeron mayor polimorfismo.

Los productos de la PCR se visualizaron en un gel de acrilamida al 5% para poder observar las bandas amplificadas. La tinción del gel se realizó con nitrato de plata mediante el siguiente procedimiento: inmersión en solución fijadora de ácido acético glacial 10% v/v durante 35 min, agua destilada durante 20 min, solución de tinción (nitrato de plata 0.15% p/v, formaldehído 0.15% v/v) por 40 min, agua destilada por 10 s, solución de revelado de 5 a 6 min según la aparición de las bandas (carbonato de sodio 6% p/v, formaldehído 0.3% v/v, tiosulfato de sodio 5 ppm), solución fijadora para detener el proceso durante aproximadamente 5 min, finalmente se lavó en agua destilada. Se dejó secar por 2 días y posteriormente se realizó la lectura del perfil de las bandas (Karam et al., 2006).

Evaluación cualitativa de la eficiencia y estabilidad de solubilización de *P. fluorescens* bajo condiciones in vitro

Con los aislados obtenidos en medio de cultivo diferencial y posteriormente confirmados por PCR, se realizó la evaluación de solubilización con el medio de cultivo *National Botanical Research Institute's Phosphate growth medium* (NBRIP, en g/L: Glucosa, 10; (NH₄)₂SO₄, 0.1; KCl, 0.2; MgSO₄·7H₂O, 0.25; Mg-Cl₂·6H₂O, 5; Agar, 14; pH 7; Ca₃(PO₄)₂, 5) (Nautiyal, 1999). Se añadió azul de bromofenol (0.025 g/L) como indicador de cambio de pH para identificar la producción de ácidos orgánicos debido al cambio de coloración de azul a amarillo. A partir de cada aislado confirmado por PCR, se prepararon soluciones a una concentración de 10⁶ UFC/mL, de los cuales se tomaron 20 μL para realizar la inoculación en el medio

NBRIP en cajas de Petri. Las cajas fueron selladas con papel Parafilm e incubadas a 28 °C durante 15 días (Nautiyal, 1999).

Durante dicho período se realizaron lecturas a los 7 y 15 días para tomar datos del diámetro del halo de solubilización y diámetro de crecimiento de la colonia. A partir de estos datos se calculó el índice ISF, el cual es una relación entre el diámetro del halo de solubilización y diámetro de crecimiento de la colonia (Kumar & Narula, 1999). Cada uno de los 35 aislados fue replicado 3 veces en un diseño completamente al azar (DCA). Para verificar la estabilidad de solubilización, cada uno de los aislados se sometió a 5 resiembras consecutivas en medio NBRIP con un espaciamiento de 2 semanas entre cada resiembra y se realizó el cálculo de ISF a los 15 días.

Análisis de datos

Con el perfil de bandas obtenido del gel de poliacrilamida, se generó una matriz binaria de presencia (1) ausencia (0) para cada uno de los loci amplificados. La matriz se exportó al programa Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis Past v3.18 (Ryan et al., 2001) para generar una matriz de distancias genéticas con el índice de Dice y posterior agrupamiento con el método *Neighbor-Joining* (NJ) (Saitou & Nei, 1987) para generar un dendrograma en formato Nexus, el cual fue exportado hacia la herramienta en línea iTOL v4 (Letunic & Bork, 2019) para una mejor visualización del dendrograma.

Con los datos obtenidos de la evaluación de la eficiencia de solubilización de fósforo, a través del ISF, se realizaron las pruebas de Shapiro y Bartlett para determinar la normalidad de los residuos y homogeneidad de varianzas, respectivamente, obteniéndose valores de $p < .05$ para ambas pruebas. Posteriormente, se realizó un análisis de varianza a través de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con un nivel de significancia del 5% y el cálculo del tamaño del efecto de los factores evaluados mediante epsilon cuadrado ϵ^2 . A continuación se realizaron comparaciones de medias por pares con la prueba de Dunn y 5% de significancia con la corrección de Bonferroni. Las pruebas anteriormente descritas se realizaron en el programa R v4.0.3 con los paquetes stats (R core Team, 2020) y agricolae v 1.4.0 (de Mendiburu & Yessen, 2020). La visualización de los resultados de las pruebas de t de Student, análisis de varianza y comparaciones pareadas, se realizaron con el paquete ggstatsplot v 0.9.0 (Patil, 2021).

Resultados

A partir de las muestras colectadas, se obtuvo un total de 40 aislados en el medio de cultivo diferencial identificados por su fluorescencia al ser expuestos a luz UV-A. Tras la prueba de PCR, se identificaron 35 aislados positivos (banda de 850 pb) y 5 aislados negativos para la presencia de *P. fluorescens* (Figura 2 y 3). A partir del análisis de relaciones genéticas se identificaron 2 grupos principales en el dendrograma.

El grupo A reunió un total de quince aislados, los cuales procedían, mayormente, del departamento de Escuintla (4), la región central con el departamento de Sacatepéquez (3) y el altiplano central con el departamento de Chimaltenango (4) observándose una relación positiva entre la distancia geográfica y genética. En este grupo también se ubicaron pocos aislados (4) geográficamente más distantes, procedentes de Sololá (2), Quetzaltenango (1) y San Marcos (1) (Figura 4). Todos los aislados en este grupo mostraron una alta capacidad de solubilización en base a la prueba de eficiencia que se detallan en la Figura 6.

El grupo B reunió un total de veinte aislados, los cuales procedían en su mayoría de la región del altiplano occidental del departamento de Sololá (2), Totonicapán (4), Quetzaltenango (cuatro) y San

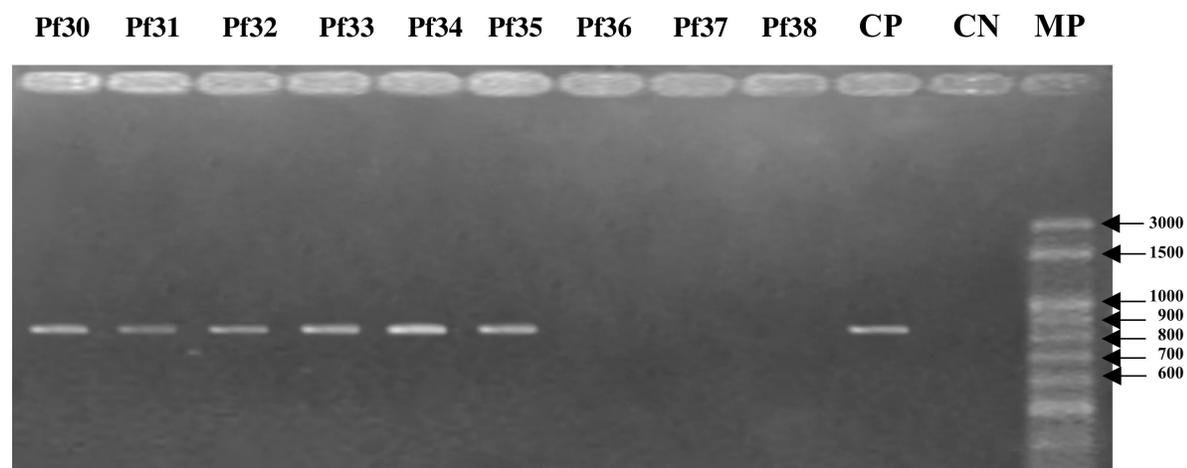
Marcos (siete) manteniendo una relación positiva entre la distancia geográfica y genética. En este grupo también se ubicaron cinco aislados geográficamente más distantes procedentes de Sacatepéquez (uno), Escuintla (uno) y Chimaltenango (uno). Todos los aislados en este grupo fueron clasificados como capacidad variable (media-baja) de solubilización.

Tras realizar el análisis de varianza con los valores de ISF, se identificó una diferencia estadísticamente significativa en la actividad solubilizadora entre los aislados evaluados con un $p < .001$ y un tamaño del efecto debido a los aislados catalogado como grande ($\epsilon^2 = .94$). Tras realizar la comparación de medias por pares, mediante la prueba de Dunn, el aislado Pf_33, proveniente de Sacatepéquez, se ubicó como el más eficiente. Seguido el Pf_24 y Pf_33 provenientes de Escuintla y Sacatepéquez como el segundo y tercer aislados más eficientes, respectivamente. El comportamiento de los valores de ISF de cada aislado se detalla en la Figura 6. Los tres aislados mencionados fueron colectados de la rizósfera de árboles en zonas boscosas (Figura 2)

Al realizar el análisis de varianza para comparar la capacidad solubilizadora a partir de su sitio de colecta, también existió diferencia estadísticamente significativa con un $p < .001$ con un tamaño del efec-

Figura 3

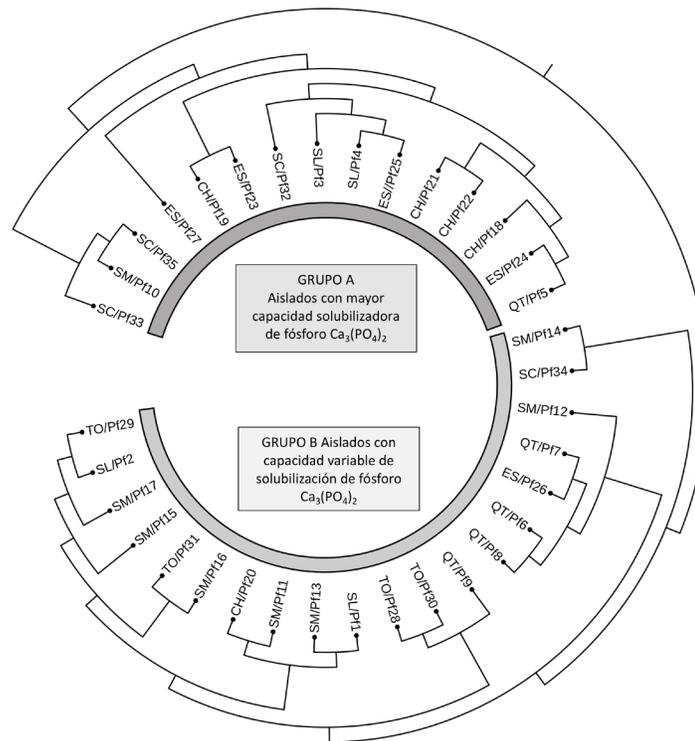
Productos amplificados por PCR con los cebadores P16SPSEfluF/I6SPSER para la identificación de *Pseudomonas fluorescens*



Nota. Carriles 1 – 6 muestras del aislado Pf_30 al Pf_35 respectivamente. Carriles 7 – 9 muestras del aislado Pf_36 al Pf_38. CP = control positivo. CN = control negativo (agua estéril). MP = marcador de peso molecular DNA Ladder 3 Kb (SibEnzyme Ltd.®).

Figura 4

Dendrograma tipo Neighbor-Joining (NJ) generado a partir de 35 aislados de Pseudomonas fluorescens genotipados con el marcador molecular amplified fragment length polymorphism (AFLP) que muestra la relación genética de los aislados y el vínculo con su capacidad solubilizadora de P. La capacidad de solubilización de cada grupo de aislados se indica en los recuadros



Nota. Al nombre de cada aislado se antepuso el sitio de colecta para facilitar su ubicación geográfica, Toto = Totonicapán, Quet = Quetzaltenango, Chimal = Chimaltenango, SnMc = San Marcos, Esc = Escuintla, Sac = Sacatepéquez, Sol = Sololá

to debido al sitio de colecta catalogado como medio ($\epsilon^2 = .32$). Tras realizar la comparación de medias por pares, mediante la prueba de Dunn, el departamento con mayor valor de índice de solubilización fue Sacatepéquez, seguido de Escuintla y Chimaltenango. Posteriormente, se ubicaron los departamentos de Sololá, Quetzaltenango, San Marcos, mientras que el valor medio más bajo se obtuvo en el departamento de Totonicapán. El detalle del comportamiento de los valores de ISF por departamento se muestra en la Figura 7.

Al evaluar la estabilidad de solubilización, se observó que el comportamiento es variado entre todos los aislados. No se observó ningún departamento en el cual todos los aislados incrementaran, mantuvieran o

disminuyeran su capacidad de solubilización a lo largo de las resiembras. Un total de 10 aislados (Pf_3, Pf_5, Pf_10, Pf_15, Pf_20, Pf_21, Pf_23, Pf_24, Pf_33 y Pf_35) mostraron tendencia a incrementar su capacidad de solubilización durante las resiembras. En contraste, 7 aislados (Pf_2, Pf_6, Pf_13, Pf_14, Pf_18, Pf_22, Pf_32) disminuyeron su capacidad de solubilización en la prueba de estabilidad. Por otra parte, 5 aislados se mantuvieron estables (Pf_1, Pf_11, Pf_12, Pf_25, Pf_26). Finalmente, los restantes 13 aislados (Pf_4, Pf_7, Pf_8, Pf_9, Pf_16, Pf_17, Pf_19, Pf_27, Pf_28, Pf_29, Pf_30, Pf_31, Pf_34) no mostraron ningún patrón definido en cuanto a su capacidad de solubilización. El detalle del comportamiento de la estabilidad de solubilización se muestra en la Figura 8.

Discusión

Dentro de la actividad bacteriana en la rizósfera, se ha reportado la producción de ácidos orgánicos como un mecanismo que resulta en la solubilización de complejos insolubles de fósforo, volviéndolo disponible para el aprovechamiento de las plantas (Richardson et al., 2009). En las evaluaciones in vitro, se observó un cambio de coloración y formación de un halo alrededor de cada aislado, lo cual se relaciona a la producción de algún ácido orgánico debido al cambio del pH (Figura 5). Dicho ácido realizó la función de volver disponible el fósforo insoluble del $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ utilizado en el medio de cultivo. Esto indica que los aislados evaluados tienen la capacidad de producir ácidos orgánicos como estrategia eficiente en la solubilización de fósforo y de esta forma hacerlo aprovechable para las plantas.

En los reportes de la actividad bacteriana relacionados a la solubilización de fósforo, se ha documentado la producción de ácidos de bajo peso molecular que inducen la acidificación del suelo o medio de cultivo (Khan et al., 2014; Richardson & Simpson, 2011). La producción de ácidos orgánicos en *Pseudomonas* spp. ha sido identificada y se reporta una relación positiva entre la producción de ácido glucónico, ácido indolacético y ácido giberélico con la alta capacidad de solubilización de fósforo (Oteino et al., 2015; Suleman et al., 2018).

Al realizar la comparación de los valores de ISF obtenidos (Figura 6), se observa que la mayor parte de aislados produjeron valores en el rango de 2 a 4, los cuales son similares a los reportados en cultivos como café y hortalizas (Restrepo-Franco et al., 2015) maíz y frijol (Corrales-Ramírez et al., 2014), banano (Matos et al., 2017), uchuva (Becerra et al., 2012), papaya (Chan-Cupul et al., 2018), solanáceas (Gayosso-Barragán et al., 2017). Esto indica que los aislados bacterianos con capacidad solubilizadora pueden encontrarse en diversos agroecosistemas, y de implementarse un proceso de bioaumentación de estos microorganismos, se puede aumentar la disponibilidad del fósforo fijado en el suelo para que sea aprovechado por los cultivos y así disminuir las altas aplicaciones de fertilizantes fosfatados.

En cuanto a la estabilidad de solubilización (Figura 8), la cual se define como el patrón de solubilización en función del tiempo, el comportamiento variado obtenido en esta evaluación, también ha sido reportado previamente (Patiño-Torres & Sánchez de Prager, 2012). La importancia de determinar la

estabilidad de solubilización radica en que, al utilizar aislados bacterianos como biofertilizantes, se espera que estos mantengan su actividad de solubilización en el tiempo haciendo disponible el fósforo fijado en el suelo para su aprovechamiento por los cultivos que se establezcan en suelos biofertilizados. Si la actividad de solubilización se incrementa o se mantiene constante, se reduce la necesidad de aplicaciones de fósforo a través de fertilizantes de síntesis química, lo que disminuye la dependencia y problemas de contaminación ambiental asociados a estos. Por el contrario, aplicar biofertilizantes basados en aislados que disminuyen su estabilidad de solubilización, solo traerá consigo el rechazo de esta alternativa por parte de los productores, ya que la disponibilidad del fósforo irá disminuyendo en el tiempo, lo que obligaría a retomar las aplicaciones de fertilizantes de síntesis química. Ante lo expuesto, la determinación de la capacidad y estabilidad de solubilización son factores igualmente importantes que deben ser evaluados previo al desarrollo de formulaciones de biofertilizantes basados en aislados bacterianos.

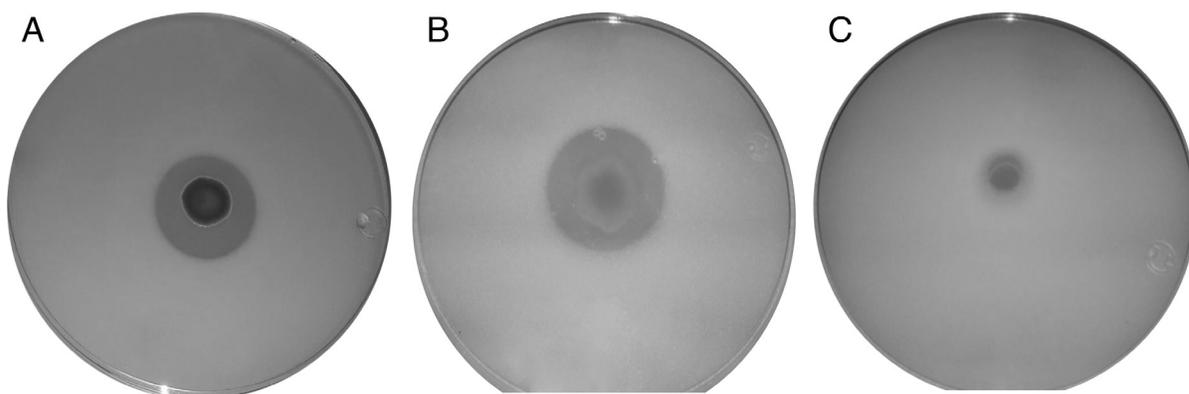
En cuanto a los aislados que redujeron su estabilidad de solubilización, esto puede deberse a la ausencia de exudados producidos por las raíces, los cuales regulan la capacidad de colonización y multiplicación de los microorganismos, así como la producción de compuestos orgánicos implicados en la solubilización de fósforo (Hassan et al., 2019). Esta condición apunta a que algunos aislados son más sensibles a manifestar una reducción de su estabilidad de solubilización en ausencia de este tipo de compuestos orgánicos, por lo que, de ser seleccionados para el desarrollo de formulaciones de biofertilizantes, probablemente sean poco eficientes en la solubilización de fósforo.

Otro factor a considerar en la reducción de la estabilidad de solubilización es que, en condiciones naturales, las comunidades microbianas son altamente diversas y mantienen complejas interacciones, lo que conlleva a la regulación de los procesos metabólicos de las especies implicadas en la solubilización de fósforo (Goteti et al., 2014). Esto apunta a que, ante la ausencia de dichas interacciones, propias de un ambiente in vitro, algunos aislados bacterianos no activan las rutas metabólicas que conducen a la producción de los ácidos orgánicos implicados en el proceso de solubilización de fósforo.

La acumulación de metabolitos secundarios inhibitorios es otro factor que ha sido relacionado al descenso de la capacidad de solubilización en evaluaciones in vitro (Yadav et al., 2016). Sin embargo, este planteamiento podría ser refutable, ya que, en

Figura 5

Halos de solubilización de tres aislados nativos de *P. fluorescens* a los 15 días desde la siembra en medio NBRIP (a) Pf_33, (b) Pf_26 pertenecen al grupo A, (c) Pf_11 pertenece al grupo B del dendrograma NJ según su capacidad solubilizadora de $Ca_3(PO_4)_2$.



cada resiembra, los aislados fueron transferidos hacia medios de cultivos nuevos sin presencia de metabolitos secundarios. Esto sugiere que el comportamiento de la estabilidad se explica de mejor forma por los factores de compuestos orgánicos producidos por las raíces y la interacción de los aislados bacterianos con el resto del consorcio microbiano, los cuales, en conjunto, estimulan la actividad de solubilización de fósforo de los aislados bacterianos.

A pesar de esto, existieron aislados como el Pf_33, Pf_18 y Pf_5, entre otros, que mantuvieron y/o aumentaron su capacidad de solubilización en cada resiembra. Esto muestra que la capacidad y estabilidad de solubilización de dichos aislados puede ser independiente de los factores mencionados, lo cual podría ser explicado por las condiciones del sitio de origen de estos. Es decir, si los aislados provienen de regiones con poca presencia de exudados radiculares y su vez, una baja abundancia de otros microorganismos, los aislados bacterianos estarían adaptados a realizar el proceso de solubilización de forma aislada. Esto explicaría el hecho de que su capacidad y estabilidad de solubilización no se vea afectada al ser evaluados in vitro, en donde los factores mencionados no están presentes. Esta condición de independencia a dichos factores, convierte a estos aislados en potenciales candidatos para el desarrollo de biofertilizantes.

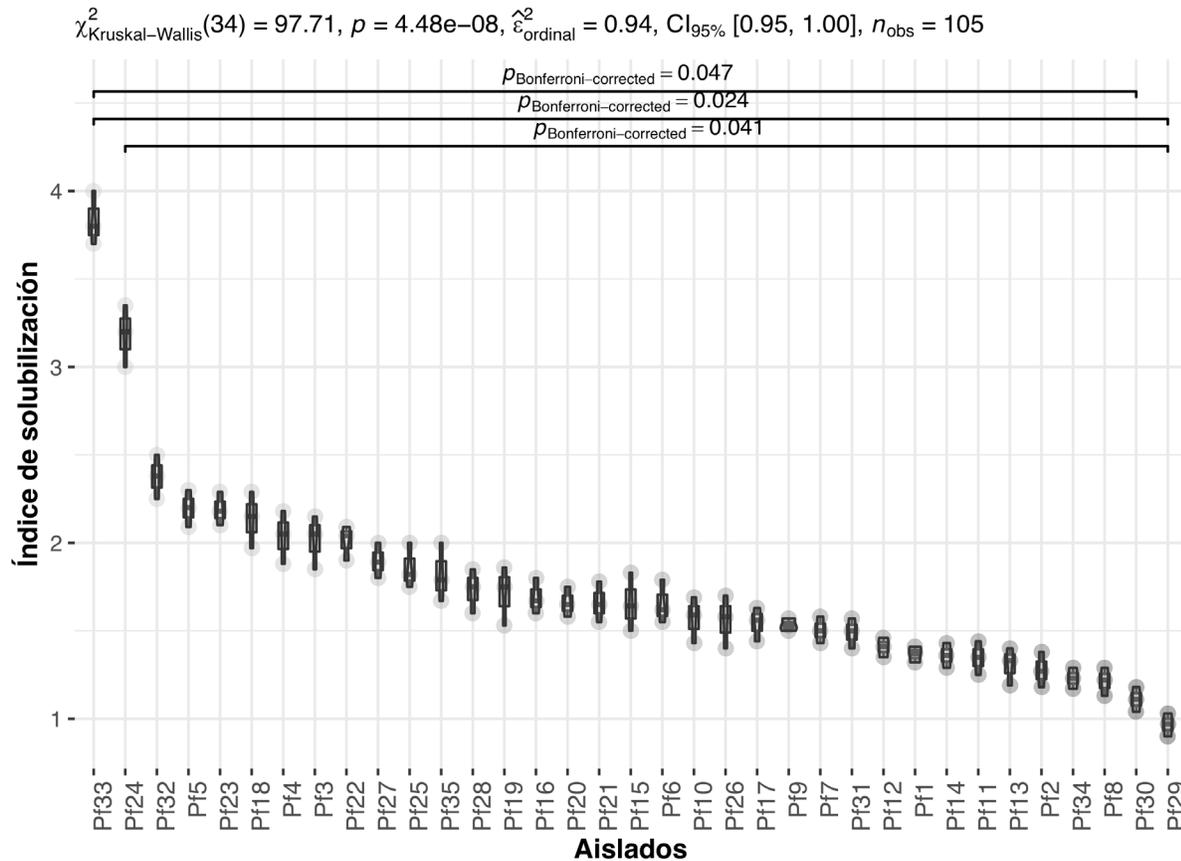
Por otra parte, a pesar de haber trabajado con la misma especie de bacteria, hubo una notable diferen-

cia en la capacidad de solubilización entre los aislados provenientes de la región occidental y las zonas aledañas al altiplano central de Guatemala. Esta diferencia puede ser debida a que las comunidades microbianas presentan diferencia de su tasa metabólica en función de la temperatura. Al respecto, se ha reportado que el incremento de temperatura genera un aumento en la tasa metabólica de las comunidades microbianas (Dijkstra et al., 2011; Smith et al., 2019) por lo que, a pesar de que las condiciones de incubación oscilaron los 28 °C para todos los aislados, es probable que la expresión metabólica se mantuviera en función a las condiciones de temperatura del sitio de colecta, existiendo aislados naturalmente más eficientes en la solubilización de P. Esto puede ser el resultado de un proceso evolutivo de adaptación a través del cambio de las frecuencias alélicas en los genes implicados en la solubilización del P.

Al analizar los valores de ISF, es claro que existe una relación entre la capacidad de solubilización y la temperatura, es decir, a mayor ISF mayor la temperatura de la región de donde provienen el aislado y viceversa. A pesar de esto, el hecho de evaluar a los aislados en condiciones diferentes a su lugar de procedencia, también pudo ser un factor que modificó su eficiencia de solubilización, ya que estos se encuentran adaptados a condiciones abióticas, como la temperatura, distintas a las encontradas en un ambiente in vitro. Por esta situación, se sugiere evaluar el efecto de la

Figura 6

Diagrama de cajas de la capacidad de solubilización de fósforo $Ca_3(PO_4)_2$ bajo condiciones in vitro de cada uno de los aislados nativos de *P. fluorescens*. El índice de solubilización representa la relación entre el diámetro del halo de solubilización y diámetro de crecimiento de la colonia.



Nota. Se muestran únicamente las comparaciones de medias significativas $p < .05$

temperatura, durante el proceso de incubación, sobre la efectividad de solubilización de los aislados, como sugiere el estudio de Porras y colaboradores (2002).

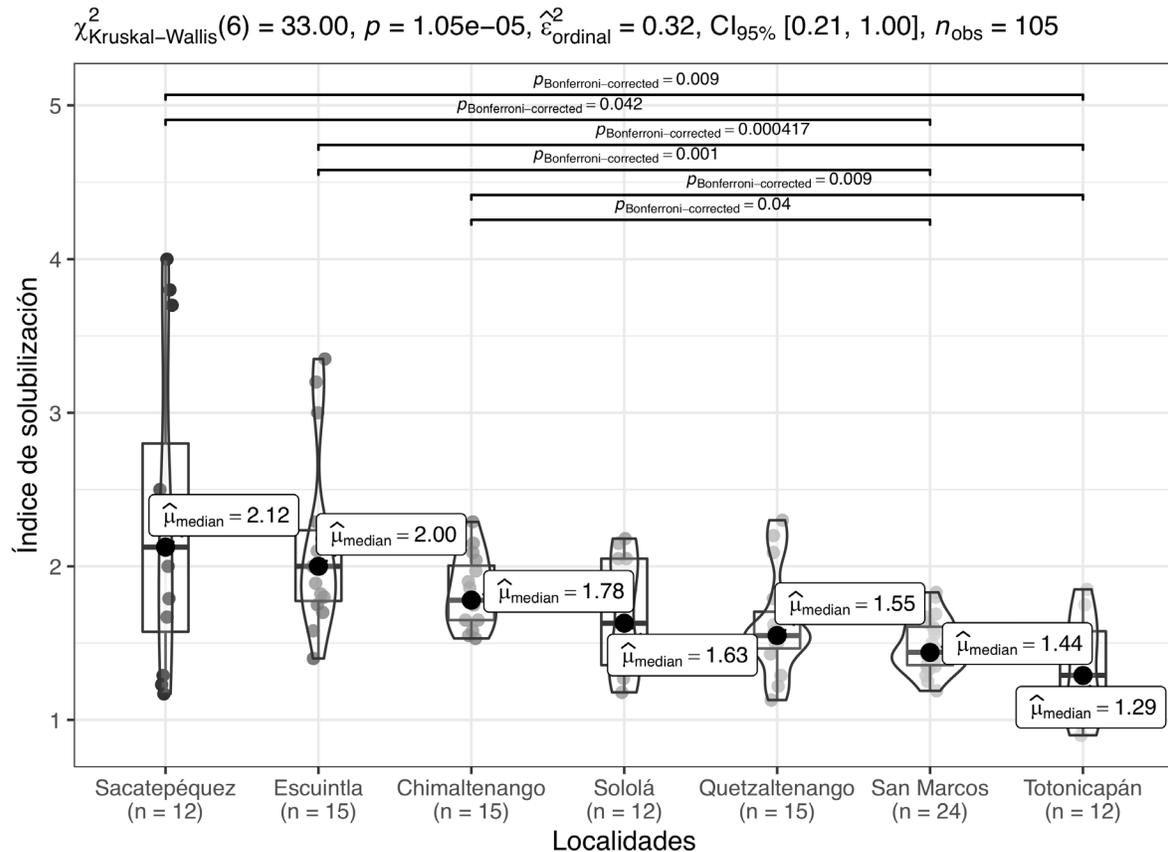
Esta variación, en la eficiencia de solubilización, también puede deberse a las complejas interacciones que se presenta a nivel de las comunidades microbianas en el suelo (Liu et al., 2019). Estas interacciones, propias de comunidades microbianas bajo un balance ecológico, pueden ser afectadas negativamente por factores como la fertilización química (Francioli et al., 2016; Wang et al., 2019) y la aplicación de pesticidas (Al-Ani et al., 2019; Arora & Sahni, 2016) generándose la alteración de su diversidad y composición (Meena et al., 2020). Este escenario presenta una aceptable explicación al hecho que, los aislados más eficientes

en la solubilización de fósforo provinieron de zonas boscosas naturales (Pf_33, Pf_24, Pf_32) o de sistemas agrícolas con cultivos de subsistencia (Pf_5, Pf_23) (Figura 2), y a pesar de que la evaluación in vitro se realizó con colonias bacterianas puras, es probable que los aislados de estas zonas hayan estado metabólicamente más activos por provenir de comunidades más diversas.

En ambos sistemas, la aplicación de moléculas químicas, con fines de fertilización o control de plagas y enfermedades, es inexistente o muy baja. Esto asegura que la diversidad de especies y dinámica microbiana no se encuentre alterada y, por lo tanto, la eficiencia de los microorganismos se potencialice al provenir de suelos no contaminados (Delgado-Baquerizo et al., 2016).

Figura 7

Diagrama de cajas de la capacidad de solubilización de fósforo $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ bajo condiciones in vitro de los aislados nativos de *P. fluorescens* a nivel de cada departamento de colecta. El índice de solubilización representa la relación entre el diámetro del halo de solubilización y diámetro de crecimiento de la colonia.



Nota. Se muestran únicamente las comparaciones de medias estadísticamente significativas $p < .05$.

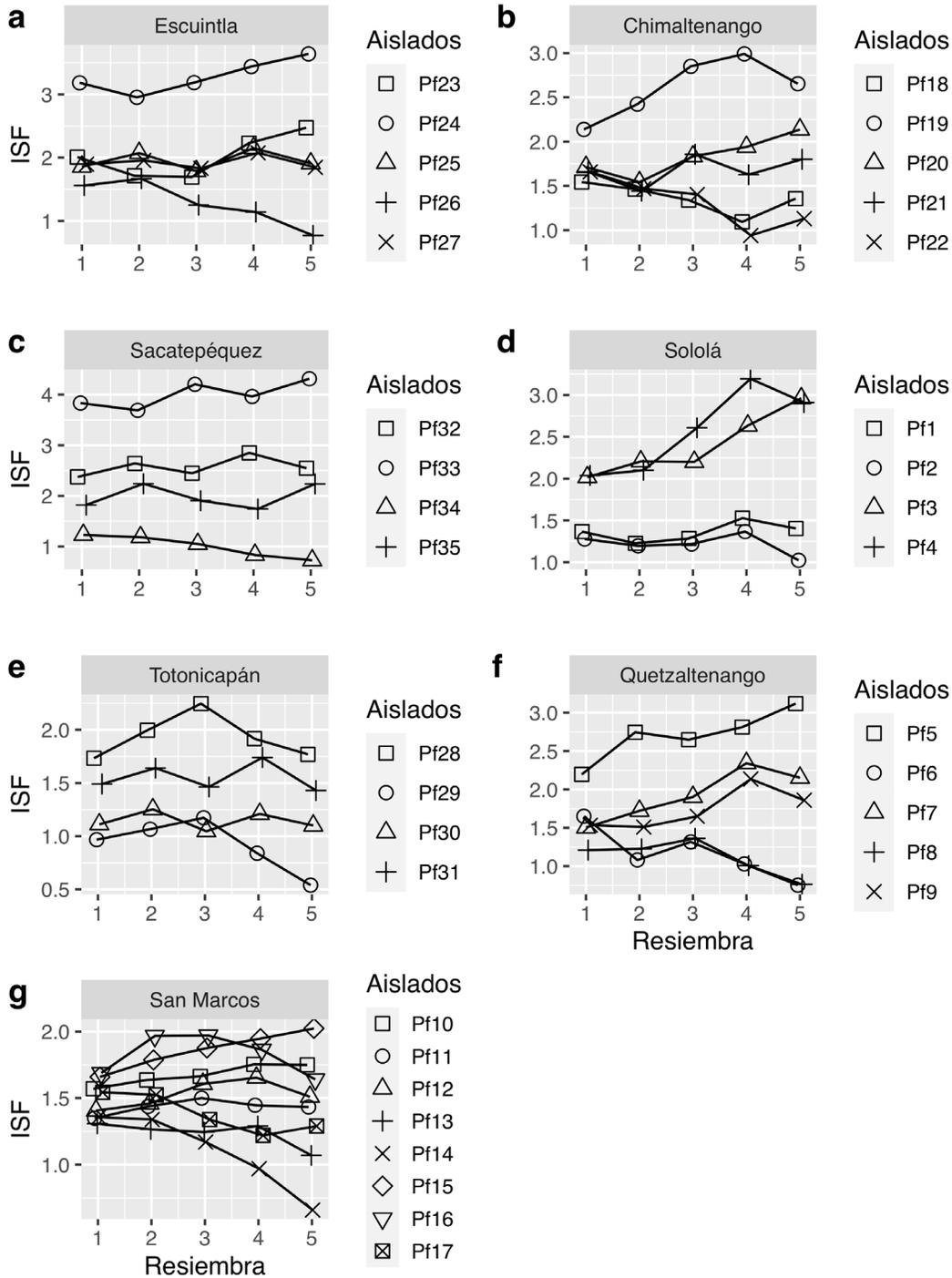
Esta potencialización puede deberse a que la disponibilidad del P depende mayormente de la actividad microbiana, por lo cual los aislados bacterianos deben ser altamente eficientes para poder suplir los requerimientos vegetales. Por el contrario, los aislados que presentaron los valores más bajos de ISF provinieron de sistemas de producción intensivos (Figura 2), en donde el balance de las comunidades microbianas ya ha sido alterado y los aislados bacterianos podrían ser menos eficientes en la solubilización debido a las aplicaciones externas de P para suplir los requerimientos nutricionales.

Una situación relevante del estudio es que los aislados que mostraron mayor capacidad de solubilización, también fueron organizados en un mismo grupo

genético y viceversa. De tal manera, los grupos A y B del dendrograma estuvieron compuesto por los aislados con los ISF más altos y bajos, respectivamente. Este vínculo es sumamente importante, ya que debido al creciente interés en la formulación de biofertilizantes, ahora se conocen los sitios geográficos de donde se podría realizar el aislamiento de nuevos aislados bacterianos con altos valores de ISF, los cuales, al ser genéticamente similares, se esperaría que expresaran una alta actividad de solubilización de P. Este tipo de vínculo ha sido descrito anteriormente, donde se destaca la importancia de establecer el grado de cercanía genética entre los aislados, ya que este es un factor a considerar para establecer las zonas con presencia de aislados bacterianos con mayor capacidad de

Figura 8

Representación gráfica de la estabilidad en la solubilización de fósforo $Ca_3(PO_4)_2$ bajo condiciones in vitro de los aislados nativos de *P. fluorescens* a lo largo de 5 resiembras. Los aislados están representados de acuerdo con su lugar de colecta para una mejor visualización. Las letras en cada gráfica indican el lugar de colecta (a) Escuintla, (b) Chimaltenango, (c) Sacatepéquez, (d) Sololá, (e) Totonicapán, (f) Quetzaltenango, (g) Totonicapán.



solubilización que pueden ser aprovechados para el desarrollo de biofertilizantes (Browne et al., 2009; Qessaoui et al., 2019).

Finalmente, los hallazgos de esta investigación demuestran que los aislados nativos de *P. fluorescens* tienen el potencial de ser una alternativa sostenible al ser utilizados como base para el desarrollo de futuros biofertilizantes. Esto representa un aporte en la búsqueda de soluciones a la problemática de la fijación del fósforo, de la cual resulta la actual dependencia a la fertilización química. Esta alternativa también resulta atractiva, ya que se ha demostrado, ampliamente, que el uso excesivo de fertilizantes de síntesis química tiene numerosos efectos negativos al ambiente, situación que se reduciría al utilizar estos aislados bacterianos. Ante lo promisorio de los hallazgos in vitro, se sugieren futuras investigaciones para evaluar la respuesta de los aislados del grupo genético A, pudiendo priorizarse en los aislados Pf_33, Pf_24, Pf_32, Pf_5, Pf_23 por su alta eficiencia y estabilidad de solubilización de P, a diferentes condiciones de campo y diversidad de cultivos. Por consiguiente, se avanzará en el desarrollo de formulaciones de biofertilizantes eficientes que puedan ser distribuidos a los productores agrícolas nacionales.

Agradecimientos

A la Dirección General de Investigación (Digi) por financiar la presente investigación a través de la partida presupuestaria 4.8.63.4.45

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: JAR-C, JEB-S, AS, MK, BL, AS-P

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: JAR-C, JEB-S

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: JAR-C, JEB-S

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: JAR-C, MK, BL

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: JAR-C, JEB-S, AS, EF, JZ, AS-P

Materiales suplementarios

No tiene materiales suplementarios

Referencias

- Abdul-Wahab, A., Taj-Aldeen, S. J., Hagen, F., Diophode, S., Saadoon, A., Meis, J. F., & Klaassen, C. H. (2014). Genotypic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis siblings in Qatar using AFLP fingerprinting. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33(2), 265-271. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1954-1>
- AL-Ani, M. A. M., Hmoshi, R. M., Kanaan, I. A., & Thanoon, A. A. (2019). Effect of pesticides on soil microorganisms. *Journal of Physics: Conference Series*, 1294(7). Artículo 072007. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1294/7/072007>
- AlKhader, A. M. (2015). The impact of phosphorus fertilizers on heavy metals content of soils and vegetables grown on selected farms in Jordan. *Agrotechnology*, 5(1), Artículo 1000137. <https://doi.org/10.4172/2168-9881.1000137>
- Alori, E. T., Glick, B. R., & Babalola, O. O. (2017). Microbial phosphorus solubilization and its potential for use in sustainable agriculture. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00971>
- Arora, S., & Sahni, D. (2016). Pesticides effect on soil microbial ecology and enzyme activity- An overview. *Journal of Applied and Natural Science*, 8(2), 1126-1132. <https://doi.org/10.31018/jans.v8i2.929>
- Azziz, G., Bajsa, N., Haghjou, T., Taulé, C., Valverde, A., Igual, J. M., & Arias, A. (2012). Abundance, diversity and prospecting of culturable phosphate solubilizing bacteria on soils under crop-pasture rotations in a no-tillage regime in Uruguay. *Applied Soil Ecology*, 61, 320-326. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2011.10.004>
- Batool, S., & Iqbal, A. (2019). Phosphate solubilizing rhizobacteria as alternative of chemical fertilizer for growth and yield of *Triticum aestivum* (Var. Galaxy 2013). *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1400-1410. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.05.024>
- Becerra, J. M., Quintero, D., Martínez, M., & Matiz, A. (2012). Caracterización de microorganismos solubilizadores de fosfato aislados de suelos

- destinados al cultivo de uchuva (*Physalis peruviana* L.). *Revista Colombiana de Ciencias Hortícolas*, 5(2), 186-194. <https://doi.org/10.17584/rcch.2011v5i2.1265>
- Billah, M., Khan, M., Bano, A., Hassan, T. U., Munir, A., & Gurmani, A. R. (2019). Phosphorus and phosphate solubilizing bacteria: Keys for sustainable agriculture. *Geomicrobiology Journal*, 36(10), 904-916. <https://doi.org/10.1080/01490451.2019.1654043>
- Borie, F., & Rubio, R. (2003). Total and organic phosphorus in Chilean volcanic soils. *Gayana Botanica*, 60, 69-78. <https://doi.org/10.4067/S0717-66432003000100011>
- Breitkreuz, C., Buscot, F., Tarkka, M., & Reitz, T. (2020). Shifts between and among population of wheat rhizosphere *Pseudomonas*, *Streptomyces* and *Phyllobacterium* suggest consistent phosphate mobilization at different wheat growth stages under abiotic stress. *Frontiers in Microbiology*, 10, 3109. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03109>
- Browne, P., Rice, O., Miller, S. H., Burke, J., Dowling, D. N., Morrissey, J. P., & O'Gara, F. (2009). Superior inorganic phosphate solubilization is linked to phylogeny within the *Pseudomonas fluorescens* complex. *Applied Soil Ecology*, 43(1), 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2009.06.010>
- Callejas-Cañarte, G. V., Cisneros-Rojas, C. A., & Caicedo-Bejarano, L. D. (2018). Capacidad solubilizadora de fosfato de aluminio por hongos rizosféricos aislados de un Andisol colombiano. *Entramado*, 14(2), 218-227. <https://doi.org/10.18041/1900-3803/entramado.2.4745>
- Cerón, L., & Aristizábal, F. (2012). Dinámica del ciclo del nitrógeno y fósforo en suelos. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 14(1), 285-295.
- Chan-Cupul, W., Juárez-González, M., Ruiz-Sánchez, E., Sánchez-Rangel, J., Molina-Ochoa, J., & Galindo-Velasco, E. (2018). Solubilización de fuentes inorgánicas de fósforo por micromicetos aislados de la rizósfera de papaya var. Maradol (Carica papaya L.) y su susceptibilidad a herbicidas convencionales. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 34(2), 281-284. <https://doi.org/10.20937/rica.2018.34.02.09>
- Chawngthu, L., Hnamte, R., & Lalfakzuala, R. (2020). Isolation and characterization of rhizospheric phosphate solubilizing bacteria from wetland paddy field of Mizoram, India. *Geomicrobiology Journal*, 37(4), 366-375. <https://doi.org/10.1080/01490451.2019.1709108>
- Chowdhury, R. B., Moore, G. A., Weatherley, A. J., & Arora, M. (2017). Key sustainability challenges for the global phosphorus resource, their implications for global food security, and options for mitigation. *Journal of Cleaner Production*, 140, 945-963. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2016.07.012>
- Cordell, D., Drangert, J. O., & White, S. (2009). The story of phosphorus: Global food security and food for thought. *Global Environmental Change*, 19(2), 292-305. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2008.10.009>
- Cordell, D., Rosemarin, A., Schröder, J. J., & Smit, A. L. (2011). Towards global phosphorus security: A systems framework for phosphorus recovery and reuse options. *Chemosphere*, 84(6), 747-758. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.02.032>
- Corrales-Ramírez, L. C., Arévalo-Galvez, Z. Y., & Moreno-Burbano, V. E. (2014). Solubilización de fosfatos: una función microbiana importante en el desarrollo vegetal. *NOVA Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, 12(21), 67-79. <https://doi.org/10.22490/24629448.997>
- Dahlgren, R. A., Saigusa, M., & Ugolini, F. (2004). The nature, properties and management of volcanic soils. *Advanced Agronomy*, 82, 113-181. [https://doi.org/10.1016/S0065-2113\(03\)82003-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2113(03)82003-5)
- de Mendiburu, F., & Yassen, M. (2020). *Agricolae: Statistical procedures for agricultural research*. R package version 1.4.0. <https://myaseen208.github.io/agricolae/https://cran.r-project.org/package=agricolae>
- Delfim, J., Schoebitz, M., Paulino, L., Hirzel, J., & Zagal, E. (2018). Phosphorus availability in wheat, in volcanic soils inoculated with phosphate-solubilizing *Bacillus thuringiensis*. *Sustainability*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/su10010144>
- Delgado-Baquerizo, M., Grinyer, J., Reich, P. B., & Singh, B. K. (2016). Relative importance of soil properties and microbial community for

- soil functionality: Insights from a microbial swap experiment. *Functional Ecology*, 30(11), 1862-1873. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.12674>
- Dijkstra, P., Thomas, S. C., Heinrich, P. L., Koch, G. W., Schwartz, E., & Hungate, B. A. (2011). Effect of temperature on metabolic activity of intact microbial communities: Evidence for altered metabolic pathway activity but not for increased maintenance respiration and reduced carbon use efficiency. *Soil Biology and Biochemistry*, 43(10), 2023-2031. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2011.05.018>
- Elekhtyar, N. (2016). Efficiency of *Pseudomonas fluorescens* as plant growth-promoting rhizobacteria (PGPR) for the enhancement of seedling vigor, nitrogen uptake, yield and its attributes of rice (*Oryza sativa* L.). *International Journal of Scientific Research in Agricultural Sciences*, 2, 57-67.
- Espinosa-Sánchez, J. A., & Sanabria, Y. R. (2015). Procesos específicos de formación en Andisoles, Alfisoles y Ultisoles en Colombia. *Escuela de Ingeniería de Antioquia*, 12(3), E85-E97. <https://doi.org/10.14508/reia.2015.11.E2.85-97>
- Francioli, D., Schulz, E., Lentendu, G., Wubet, T., Buscot, F., & Reitz, T. (2016). Mineral vs. organic amendments: Microbial community structure, activity and abundance of agriculturally relevant microbes are driven by long-term fertilization strategies. *Frontiers in Microbiology*, 7, Artículo 1446. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01446>.
- Gayosso-Barragán, O., Rodríguez-Herrera, S. A., López-Benítez, A., & Luevanos-Escareño, M. P. (2017). Aislamiento e identificación de bacterias solubilizadoras de fosfatos y su potencial para disolver fosfato tricálcico. *Revista de Investigación y Desarrollo*, 3(7), 33-37.
- Goteti, P. K., Desai, S., Emmanuel, L. D. A., Taduri, M., & Sultana, U. (2014). Phosphate solubilization potential of fluorescent *Pseudomonas spp.* isolated from diverse agro-ecosystems of india. *International Journal of Soil Science*, 9(3), 101-110. <https://doi.org/10.3923/ijss.2014.101.110>
- Hariprasada, P., & Niranjana, S. (2009). Isolation and characterization of phosphate solubilizing rhizobacteria to improve plant health of tomato. *Plant and Soil*, 316, 13-24. <https://doi.org/10.1007/s11104-008-9754-6>.
- Hassan, M. K., McInroy, J. A., & Kloepper, J. W. (2019). The interactions of rhizodeposits with plant growth-promoting rhizobacteria in the rhizosphere: A review. *Agriculture*, 9(7), Artículo 142. <https://doi.org/10.3390/agriculture9070142>
- Hii, Y. S., Yen San, C., Lau, S. W., & Danquah, M. K. (2020). Isolation and characterisation of phosphate solubilizing microorganisms from peat. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 26(5), Artículo 101643. <https://doi.org/10.1016/j.cbab.2020.101643>
- Hou, E., Lu, X., Jiang, L., Wen, D., & Luo, Y. (2019). Quantifying soil phosphorus dynamics: A data assimilation approach. *Journal of Geophysical Research: Biogeosciences*, 124(7), 2159-2173. <https://doi.org/10.1029/2018JG004903>
- Islam, M. K., Sano, A., Majumder, M. S. I., Hossain, M. A., & Sakagami, J. I. (2019). Isolation and molecular characterization of phosphate solubilizing filamentous fungi from subtropical soils in Okinawa. *Applied Ecology and Environmental Research*, 17(4), 9621-9650. <https://doi.org/10.15666/aer/1704>
- Johnsen, K., & Nielsen, P. (1999). Diversity of *Pseudomonas strains* isolated with King's B and Gould's S1 agar determined by repetitive extragenic palindromic-polymerase chain reaction, 16S rDNA sequencing and Fourier transform infrared spectroscopy characterisation. *FEMS Microbiology Letters*, 173(1), 155-162. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(99\)00065-8](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(99)00065-8)
- Kalayu, G. (2019). Phosphate solubilizing microorganisms: Promising approach as biofertilizers. *International Journal of Agronomy*, Artículo 4917256. <https://doi.org/10.1155/2019/4917256>
- Kamal, T. S., Huang, Y., Xu, S., Islam, I., & Cui, S. (2019). Phosphorus demand for food security: A case study of a food-deficient country. *Sustainability*, 11(5), 1-18. <https://doi.org/10.3390/su11051345>
- Karam, D., Westra, P., Niessen, S. J., Ward, S. M., & Figueiredo, J. E. F. (2006). Assessment of silver-stained AFLP markers for studying

- DNA polymorphism in proso millet (*Panicum miliaceum* L.). *Revista Brasileira de Botanica*, 29(4), 609-615. <https://doi.org/10.1590/S0100-84042006000400011>
- Khan, M. S., Zaidi, A., & Ahmad, E. (2014). Mechanism of phosphate solubilization and physiological functions of phosphate-solubilizing microorganisms. En M. S. Khan, A. Zaidi & J. Mussarrat (Eds.), *Phosphate Solubilizing Microorganisms* (pp. 34-35). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08216-5_2
- King, E., Ward, M., & Raney, E. (1954). Two simple media for the demonstration of pyocyanin and luorescein. *Journal of Laboratory Clinical Medicine*, 44(2), 301-307.
- Kruse, J., Abraham, M., Amelung, W., Baum, C., Bol, R., Křhn, O., Lewandowski, H., Niederberger, J., Oelmann, Y., Rřger, C., Santner, J., Siebers, M., Siebers, N., Spohn, M., Vestergren, J., Vogts, A., & Leinweber, P. (2015). Innovative methods in soil phosphorus research: A review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 178(1), 43-88. <https://doi.org/10.1002/jpln.201400327>
- Kuhad, R. C., Singh Surender, L., & Singh, A. (2011). Phosphate solubilizing microorganisms. En A. Singh, N. Parmar & C. Kuhad (Eds.), *Bioaugmentation, biostimulation, biocontrol, soil biology* (pp. 65-84). Springer.
- Kumar, V., & Narula, N. (1999). Solubilization of inorganic phosphates and growth emergence of wheat as affected by *Azotobacter chroococcum* mutants. *Biology and Fertility of Soils*, 28(3), 301-305. <https://doi.org/10.1007/s003740050497>
- Kumar, P., Mahesh, M., Yoganada, V., & Ammani, K. (2014). Molecular characterisation of *Pseudomonas* species isolated from diabetic patients with urinary tract infection (UTI) by AFLP. *International Journal of Public Mental Health and Neurosciences*, 1(1), 45-51.
- Letunic, I., & Bork, P. (2019). Interactive Tree Of Life (iTOL) v4: recent updates and new developments. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W256-W259. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz239>
- Liang, J. L., Liu, J., Jia, P., Yang, T. Tao, Zeng, Q. wei, Zhang, S. Chang, Liao, B., Shu, W. Sheng, & Li, J. Tian. (2020). Novel phosphate-solubilizing bacteria enhance soil phosphorus cycling following ecological restoration of land degraded by mining. *ISME Journal*, 14, 1600-1613. <https://doi.org/10.1038/s41396-020-0632-4>
- Linu, M. S., Asok, A. K., Thampi, M., Sreekumar, J., & Jisha, M. S. (2019). Plant growth promoting traits of indigenous phosphate solubilizing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chilli (*Capsicum annuum* L.) rhizosphere. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 50(4), 444-457. <https://doi.org/10.1080/00103624.2019.1566469>
- Liu, L., Li, A., Chen, J., Su, Y., Li, Y., & Ma, S. (2018). Isolation of a phytase-producing bacterial strain from agricultural soil and its characterization and application as an effective eco-friendly phosphate solubilizing bioinoculant. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 49(8), 984-994. <https://doi.org/10.1080/00103624.2018.1448863>
- Liu, M., Sui, X., Hu, Y., & Feng, F. (2019). Microbial community structure and the relationship with soil carbon and nitrogen in an original Korean pine forest of Changbai Mountain, China. *BMC Microbiology*, 19(1), Artículo 218. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1584-6>
- Matos, A., Gomes, I., Nietsche, S., Xavier, A., Gomes, W., Dos Santos, J., & Pereira, M. (2017). Phosphate solubilization by endophytic bacteria isolated from banana trees. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89(4), 2945-2955. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160111>
- McPherson, M. R., Wang, P., Marsh, E. L., Mitchell, R. B., & Schachtman, D. P. (2018). Isolation and analysis of microbial communities in soil, rhizosphere, and roots in perennial grass experiments. *Journal of Visualized Experiments*, 137, Artículo e57932. <https://doi.org/10.3791/57932>
- Meena, R. S., Kumar, S., Datta, R., Lal, R., Vijayakumar, V., Brtnicky, M., Sharma, M. P., Yadav, G. S., Jhariya, M. K., Jangir, C. K., Pathan, S. I., Dokulilova, T., Pecina, V., & Marfo, T. D. (2020). Impact of agrochemicals on soil microbiota and management: A review. *Land*, 9(34), Artículo 34. <https://doi.org/10.3390/land9020034>

- Melenya, C., Logah, V., Aryee, D., Abubakari, A., Tuffour, H. O., & Yeboah, I. B. (2015). Sorption of phosphorus in soils in the semi deciduous forest zone of Ghana. *Applied Research Journal*, 1(3), 169-175.
- Munir, I., Bano, A., & Faisal, M. (2019). Impact of phosphate solubilizing bacteria on wheat (*Triticum aestivum*) in the presence of pesticides. *Brazilian Journal of Biology*, 79(1), 29-37. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.172213>
- Nautiyal, C. S. (1999). An efficient microbiological growth medium for screening phosphate solubilizing microorganisms. *FEMS Microbiol Letters*, 170, 265-270.
- Obrist-Farner, J., Brenner, M., Curtis, J. H., Kenney, W. F., & Salvinelli, C. (2019). Recent onset of eutrophication in Lake Izabal, the largest water body in Guatemala. *Journal of Paleolimnology*, 62(4), 359-372. <https://doi.org/10.1007/s10933-019-00091-3>
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. (2019). *World fertilizer trends and outlook to 2022*. Rome.
- Oteino, N., Lally, R. D., Kiwanuka, S., Lloyd, A., Ryan, D., Germaine, K. J., & Dowling, D. N. (2015). Plant growth promotion induced by phosphate solubilizing endophytic *Pseudomonas* isolates. *Frontiers in Microbiology*, 6, Artículo 745. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00745>
- Patil, I. (2021). Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software*, 6(61), 3167. <https://doi.org/10.21105/joss.03167>
- Patiño-Torres, C., & Sánchez de Prager, M. (2012). Aislamiento e identificación de bacterias solubilizadoras de fosfatos, habitantes de la rizósfera de Chontaduro (*B. gassipaes* kunth). *Bioteología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 10(2), 177-187.
- Pérez-Álvarez, S., Coto-Arbelo, O., Echemendía-Pérez, M., & Ávila-Quezada, G. (2015). *Pseudomonas fluorescens* Migula, ¿control biológico o patógeno? *Revista Protección Vegetal*, 30(3), 225-234.
- Pérez-Reynoso, J. R. (2008). *Estudio de la concentración de cobre, zinc y manganeso en los suelos hortícolas del valle de San Pedro Almolonga, Quetzaltenango, sometidos a una agricultura intensiva* [Tesis de licenciatura, Universidad de San Carlos de Guatemala]. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/01/01_2441.pdf
- Porras, M., Barrau, C., Santos, B., Arroyo, F. T., Blanco, C., & Romero, F. (2002). Effects of temperature on in vitro response of *Trichoderma* strains against strawberry pathogen *Rhizoctonia solani* KÝhn. *Plant Protection Science*, 38(SI 2), 620-622. <https://doi.org/10.17221/10572-pps>
- R Core Team. (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Qessaoui, R., Bouharroud, R., Furze, J. N., El Aalaoui, M., Akroud, H., Amarraque, A., Vaerenbergh, J. Van, Tahzima, R., Mayad, E. H., & Chebli, B. (2019). Applications of new rhizobacteria *Pseudomonas* isolates in agroecology via fundamental processes complementing plant growth. *Scientific Reports*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49216-8>
- Rahman, C. H., Miloud, B., Rachid, D., Ahcene, B., & Hakim, H. (2017). Optimization of inorganic phosphate solubilization by *Pseudomonas fluorescens* and *Bacillus sp.* isolated from wheat rhizospheric soil. *International Journal of Biosciences*, 10(4), 142-150. <https://doi.org/10.12692/ijb/10.4.142-150>
- Redel, Y., Rubio, R., Rouanet, J. L., & Borie, F. (2007). Phosphorus biavailability affected by tillage and crop rotation on a Chilean volcanic derived ultisol. *Geoderma*, 139, 388-396. <https://doi.org/10.1016/j.geoderma.2007.02.018>
- Rejmánková, E., Komárek, J., Dix, M., Komárková, J., & Girón, N. (2011). Cyanobacterial blooms in Lake Atitlan, Guatemala. *Limnologia*, 41(4), 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.limno.2010.12.003>
- Restrepo-Franco, G. M., Marulanda-Moreno, S., de la Fe-Pérez, Y., Díaz-de la Osa, A., Lucia-Baldani, V., & Hernández-Rodríguez, A. (2015). Bacterias solubilizadoras de fosfato y sus potencialidades de uso en la promoción del crecimiento de cultivos de importancia económica. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 46(1), 63-76.

- Richardson, A. E., Barea, J. M., McNeill, A. M., & Prigent-Combaret, C. (2009). Acquisition of phosphorus and nitrogen in the rhizosphere and plant growth promotion by microorganisms. *Plant and Soil*, *321*(1-2), 305-339. <https://doi.org/10.1007/s11104-009-9895-2>
- Richardson, A. E., & Simpson, R. J. (2011). Soil microorganisms mediating phosphorus availability. *Plant Physiology*, *156*, 989-996.
- Ryan, P. D., Hammer, Ø., & Harper, D. A. (2001). Past: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica*, *4*(1), 5-7. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.025>
- Saitou, N., & Nei, M. (1987). The neighbour-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees. *Molecular Biology and Evolution Biol Evo*, *4*(4), 406-425. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454>
- Sarikhani, M. R., Aliasghar zad, N., & Khoshru, B. (2020). P solubilizing potential of some plant growth promoting bacteria used as ingredient in phosphatic biofertilizers with emphasis on growth promotion of *Zea mays* L. *Geomicrobiology Journal*, *37*(4), 327-335. <https://doi.org/10.1080/01490451.2019.1700323>
- Scarpellini, M., Franzetti, L., & Galli, A. (2004). Development of PCR assay to identify *Pseudomonas fluorescens* and its biotype. *FEMS Microbiology Ecology*, *236*(2), 257-260. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09655.x>
- Sharma, K. (2011). Inorganic phosphate solubilization by fungi isolated from agriculture soil. *Journal of Phytology*, *3*(4), 11-12.
- Shen, J., Yuan, L., Zhang, J., Li, H., Bai, Z., Chen, X., Zhang, W., & Zhang, F. (2011). Phosphorus dynamics: From soil to plant. *Plant Physiology*, *156*(3), 997-1005. <https://doi.org/10.1104/pp.111.175232>
- Situmorang, E. C., Prameswara, A., Sinthya, H. C., Toruan-Mathius, N., & Liwang, T. (2015). Indigenous phosphate solubilizing bacteria from peat soil for an eco-friendly biofertilizer in oil palm plantation. *KnE Energy*, *1*(1), 65-72. <https://doi.org/10.18502/ken.v1i1.324>
- Smith, T. P., Thomas, T. J. H., García-Carreras, B., Sal, S., Yvon-Durocher, G., Bell, T., & Pawar, S. (2019). Community-level respiration of prokaryotic microbes may rise with global warming. *Nature Communications*, *10*(1), Artículo 5124. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13109-1>
- Suleman, M., Yasmin, S., Rasul, M., Yahya, M., Manzoor, B., & Mirza, M. (2018). Phosphate solubilizing bacteria with glucose dehydrogenase gene for phosphorus uptake and beneficial effects on wheat. *ONE*, *13*(9), Artículo e0204408. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204408>
- Tak, H. I., Ahmad, F., Babalola, O. O., & Inam, A. (2012). Growth, photosynthesis and yield of chickpea as influenced by urban wastewater and different levels of phosphorus. *International Journal of Plant Research*, *2*, 6-13. <https://doi.org/10.5923/j.plant.20120202.02>
- Velásquez, G., Calabi-Floody, M., Poblete-Grant, P., Rumpel, C., Demanet, R., Condrón, L., & Mora, M. L. (2016). Fertilizer effects on phosphorus fractions and organic matter in Andisols. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, *16*(2), 294-309. <https://doi.org/10.4067/S0718-95162016005000024>
- Vos, P., Hogers, R., Bleeker, M., Reijans, M., van de Lee, T., Hornes, M., Friters, A., Pot, J., Paleman, J., Kuiper. (1995). AFLP: A new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Research*, *23*(21), 4407-4414. <https://doi.org/10.1093/nar/23.21.4407>
- Wang, Z., Liu, Y., Zhao, L., Zhang, W., & Liu, L. (2019). Change of soil microbial community under long-term fertilization in a reclaimed sandy agricultural ecosystem. *PeerJ*, *7*, Artículo e6497. <https://doi.org/10.7717/peerj.6497>
- Yadav, A., Yadav, K., & Vashistha, A. (2016). Phosphate solubilizing activity of *Pseudomonas fluorescens* PSM1 isolated from wheat rhizosphere. *Journal of Applied and Natural Science*, *8*(1), 93-96. <https://doi.org/10.31018/jans.v8i1.754>

Indicadores de desigualdad y mortalidad por enfermedades cardiometabólicas en Guatemala

Inequality indicators and cardiometabolic diseases mortality in Guatemala

Alejandro Cerón *, Gila Y. Goldstein 

University of Denver, Colorado, Estados Unidos

*Autor al que se dirige la correspondencia: alejandro.ceronvaldes@du.edu

Recibido: 05 de julio 2021 / Revisión: 13 de julio 2021 / Aceptado: 28 de octubre 2021

Resumen

La medición de las desigualdades en salud al interior de los países de ingresos bajos y medios es necesaria para la planificación, monitoreo y evaluación de intervenciones de salud pública, especialmente para problemas que contribuyen altamente a la carga de enfermedad, como las enfermedades cardiometabólicas. El objetivo de este estudio fue caracterizar los patrones de desigualdad de las tasas de mortalidad para las principales causas cardiometabólicas en Guatemala. Se usó datos del Censo Nacional de Población, y estadísticas oficiales de defunción de 2018 para calcular tasas crudas de mortalidad para diabetes (DM), infarto agudo de miocardio (IAM), y accidente cerebrovascular (ACV). Se calcularon indicadores simples y complejos de desigualdad absoluta y relativa (diferencia, razón, índice de pendiente, índice de concentración, distancia de la media, índice de Theil, riesgo atribuible poblacional, y porcentaje de riesgo atribuible poblacional) para seis dimensiones de desigualdad: sexo, pueblo de pertenencia, nivel educativo, tipo de ocupación, departamento y municipio. Se documentaron 6,445 muertes por DM, 5,761 por IAM, y 3,218 por ACV. Los indicadores mostraron marcadas desigualdades para las seis dimensiones estudiadas. El patrón de desigualdad predominante para sexo, pueblo de pertenencia y departamento fue de privación masiva. Para nivel educativo y ocupación predominó un patrón de incrementos escalonados. Se identificó exclusión marginal superpuesta en nivel educativo, ocupación y municipio. Se concluye que los patrones de desigualdad de las tasas de mortalidad para estas tres enfermedades sugieren la superposición de patrones de privación masiva, incrementos escalonados, y exclusión marginal.

Palabras claves: Desigualdades en la salud, enfermedades no transmisibles, epidemiología, Guatemala

Abstract

Measuring health inequalities within low- and middle-income countries is needed for planning, monitoring, and evaluation of public health interventions, especially for problems that represent a high burden of disease, like cardio metabolic diseases. The goal of this study was to characterize inequality patterns in mortality rates from cardio metabolic causes in Guatemala. Data from the 2018 National Population Census, and official vital statistics were used to estimate crude mortality rates for diabetes (DM), acute myocardial infarction (IAM), and stroke (ACV). Simple and complex indicators of absolute and relative inequality (difference, ratio, slope index, concentration index, distance from the mean, Theil index, population attributable risk, and percentage of population attributable risk) were calculated for six dimensions of inequality: sex, race/ethnicity, education level, type of occupation, department, and municipality. A total of 6,445 DM deaths, 5,761 IAM deaths, and 3,218 ACV deaths were documented. Indicators showed marked inequalities for the six dimensions studied. Massive deprivation was the predominant inequality pattern for sex, race/ethnicity, and department. Staggered increments were identified for education level and type of occupation. Overlapping marginal exclusion was found for education level, occupation, and municipality. We conclude that inequality patterns found for the three causes of death suggest overlapping patterns of mass deprivation, staggered increments, and marginal exclusion.

Keywords: Health status disparities, noncommunicable diseases, epidemiology, Guatemala



Introducción

La medición y monitoreo de las desigualdades en salud al interior de los países de ingresos bajos y medios es una necesidad a nivel mundial (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2018). La distinción conceptual entre desigualdades e inequidades en salud se generalizó en los años 1990 (Pan American Health Organization [PAHO], 1995), cuando también hubo desarrollos metodológicos para su medición (Anand et al., 2001; Braveman, 1998; Keppel et al., 2005; Wagstaff, 1991; Regidor, 2004a, 2004b), los cuales recibieron cierta atención en las discusiones sobre los Objetivos de Desarrollo del Milenio, y un renovado auge con los Objetivos de Desarrollo Sostenible. La medición, análisis y monitoreo de las desigualdades en salud ha sido señalado como un pilar para el abordaje de las inequidades en salud (Commission on Social Determinants of Health [CSDH], 2008; World Health Organization [WHO], 2013, 2017), sin embargo las evidencias disponibles indican que esas mediciones, análisis y monitoreo son casi inexistentes en los países de ingresos bajos y medios debido al escaso financiamiento para la investigación, poca disponibilidad de datos, reducidas capacidades técnicas, y falta de prioridad política (Mújica & Moreno, 2019). Los análisis empíricos recientes de las inequidades al interior de países de ingresos bajos y medios han aumentado recientemente (Enríquez Nava et al., 2020; Gutiérrez et al., 2016; Tullo et al., 2020).

Las enfermedades cardiometabólicas están entre las que más contribuyen a la carga mundial de enfermedad medida como años de vida perdidos por discapacidad (DALYs) y tienen un gran impacto en la calidad de vida de muchas poblaciones, así como en los recursos de los sistemas de salud (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). En Guatemala, la diabetes mellitus (DM), el infarto agudo de miocardio (IAM), y el accidente cerebrovascular (ACV) son unas de las principales causas de muerte (Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME], 2020b). Las enfermedades cardiometabólicas comparten una serie de factores de riesgo como la hipertensión arterial, tabaquismo, hiperglicemia, obesidad, hipercolesterolemia, y falta de actividad física, entre otros (Mendis et al., 2011). Todos estos factores de riesgo van en franco aumento en Guatemala (Guzmán, 2013; Rodas Estrada et al., 2013; The WHO CVD Risk Chart Working Group, 2019). Guatemala es uno de los países en los que la DM, el IAM y el ACV tienen un mayor

impacto en DALYs y en mortalidad (Flores Ramírez, 2002; IHME, 2020a; Moscoso & Flores, 2008). La mortalidad por DM se ha incrementado de 18 a 36 muertes por 100,000 habitantes entre 2001 y 2018 (Sam Colop, 2017, 2018). La mortalidad por IAM se ha incrementado desde 19 a 33 muertes por 100,000 habitantes entre 2008 y 2018, y la mortalidad por ACV ha ido de 11 a 21 muertes por 100,000 habitantes en el mismo período (Sam Colop, 2017, 2018). Análisis descriptivos de las tasas de mortalidad para estas enfermedades sugieren patrones de desigualdad en múltiples dimensiones (Cerón & Goldstein 2021a, 2021b, 2021c).

El objetivo de este estudio fue caracterizar los patrones de desigualdad de las tasas de mortalidad para las principales causas cardiometabólicas en Guatemala. Se usó datos del Censo Nacional de Población (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2020), y estadísticas oficiales de defunción (INE, 2019) de 2018 para calcular tasas crudas de mortalidad para diabetes (DM), infarto agudo de miocardio (IAM), y accidente cerebrovascular (ACV). Se calcularon indicadores simples y complejos de desigualdad absoluta y relativa para seis dimensiones de desigualdad. Los indicadores mostraron marcadas desigualdades para las seis dimensiones estudiadas, mostrando distintos patrones para las diferentes dimensiones de desigualdad estudiados, que sugieren la superposición de patrones de privación masiva, incrementos escalonados, y exclusión marginal. Los resultados de este estudio ofrecen evidencias empíricas que pueden llevar a una teorización de las desigualdades en salud que oriente intervenciones intencionadas de acuerdo a los distintos patrones de desigualdad identificados.

Materiales y métodos

Se hizo análisis secundario de bases de datos del Instituto Nacional de Estadística de Guatemala (INE). Se calculó tasas crudas de mortalidad para las tres enfermedades. Para los numeradores se usó la base de datos de defunciones anuales de 2018 (INE, 2019) utilizando las definiciones operativas utilizadas por el proyecto de la Carga Global de Enfermedades (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020), que comprende los siguientes códigos de la 10ª edición de los Códigos Internacionales de Enfermedades (CIE-10). Para diabetes mellitus (DM), E08-E08.11, E08.3-E08.9, E10-E10.11, E10.3-E11.1, E11.3-E12.1, E12.3-E13.11, E13.3-E14.1, E14.3-E14.9, R73-R73.9, Z13.1, Z83.3. Para infarto agudo de miocardio (IAM),

I20-I21.6, I21.9-I25.9, Z82.4-Z82.49. Para accidente cerebrovascular (ACV), G45-G46.8, I60-I62, I62.9-I64, I64.1, I65-I69.998, Z82.3. Para los denominadores se usaron las poblaciones obtenidas en el XII Censo Nacional de Población y VII de Vivienda de 2018 (INE, 2020).

Las dimensiones de desigualdad utilizadas son las disponibles en la base de datos de defunciones del INE, provenientes de los certificados oficiales de defunción: sexo, pueblo, nivel educativo, tipo de ocupación, departamento, y municipio. La dimensión sexo está clasificada como masculino o femenino. La dimensión pueblo, entendida como el grupo de ad-

scripción basado en características de pertenencia cultural, lingüística o étnica, está clasificada como maya, garífuna, xinka, o mestizo/ladino. La dimensión nivel educativo está clasificada en las categorías presentadas en la Tabla 1. La dimensión tipo de ocupación utiliza la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la Organización Internacional del Trabajo de 2008, que comprende las categorías presentadas en la Tabla 2. Finalmente, se usaron las divisiones político-administrativas oficiales de Guatemala, que está dividida en 22 departamentos y en 340 municipios.

Tabla 1

Tasas crudas de mortalidad por 100,000 habitantes por diabetes, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular por sexo, pueblo y nivel educativo. Guatemala 2018

	Diabetes	Infarto agudo de miocardio	Accidente cerebrovascular
<u>Por sexo</u>			
Femenino	51	35	21
Masculino	35	43	22
<u>Por pueblo</u>			
Maya	29	19	13
Garífuna	26	36	10
Xinka	0	3	0
Mestiza o ladina	50	49	25
<u>Por nivel educativo</u>			
Sin escolaridad	110	110	65
Primaria	40	87	48
Secundaria	14	11	6
Bachillerato	24	21	9
Licenciatura	21	21	9
Postgrado	5	5	2
Población total	43	39	22

Los indicadores de desigualdad se definieron siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS (WHO, 2013, 2017). Los indicadores simples de desigualdad incluyen la diferencia y la razón. Para la diferencia se restó la tasa de mortalidad más alta menos la más baja, para cada una de las dimensiones de desigualdad. Para la razón se dividió la tasa de mortalidad más alta entre la más baja, para cada una de las dimensiones de desigualdad. El índice de pendiente y el índice de concentración son dos indicadores complejos de desigualdad que pueden usarse sólo con dimensiones de desigualdad con clasificaciones ordinales, como el nivel educativo y el tipo de ocupación. El índice de pendiente, por ser un indicador de desigualdad absoluta, está expresado en muertes por 100,000 habitantes, donde valores absolutos más altos muestran mayor desigualdad y el signo negativo muestra que las muertes están más concentradas entre la población con niveles educativos más bajos u ocupaciones de menos jerarquía. El índice de concentración, por ser un indicador de desigualdad relativa, es adimensional, y fluctúa entre valores absolutos teóricos de 0 para la máxima igualdad y 1 para la máxima desigualdad, y el signo negativo indica concentración entre los grupos de menos jerarquía. La distancia de la media y el índice de Theil son dos indicadores complejos que pueden

usarse sin importar si la dimensión de desigualdad está clasificada de manera ordinal o no. La distancia de la media, al ser una medida absoluta de desigualdad, se expresa en muertes por 100,000 habitantes, donde valores más altos muestran mayor desigualdad. El índice de Theil, por ser un indicador relativo, es adimensional, no puede tener valores con signo negativo, y fluctúa entre el 0 de la total igualdad y el infinito, por lo que valores más altos indican mayor desigualdad. El riesgo atribuible poblacional muestra el margen de mejora si las desigualdades en el indicador se eliminaran y todos los grupos mostraran tasas de mortalidad iguales a la del subgrupo con menor mortalidad. Todo el procesamiento de datos y cálculo de indicadores se hizo con Microsoft Excel.

Resultados

Se documentó un total de 6,445 muertes por diabetes mellitus (DM), de 5,761 muertes por infarto agudo de miocardio (IAM), y de 3,218 muertes por accidente cerebrovascular (ACV). Descripciones detalladas de la distribución de las tasas de mortalidad se han publicado (Cerón & Goldstein 2021a, 2021b, 2021c), y se presenta una síntesis en las Tablas 1 y 2. Una comparación entre subgrupos dentro de las di-

Tabla 2

Tasas crudas de mortalidad por 100,000 habitantes por diabetes, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular por ocupación. Guatemala 2018

Categoría de ocupaciones	Diabetes	Infarto agudo de miocardio	Accidente cerebrovascular
Militares	0	24	12
Directivas y gerenciales	11	4	3
Científicas e intelectuales	48	42	18
Técnicas de nivel medio	51	36	14
De asistencia administrative	26	21	11
Servicios y vendedores	46	29	15
Agropecuarias calificadas	6	10	7
Operarios y artesanos	47	40	19
Maquinistas y ensambladores	62	42	17
Ocupaciones elementales	81	129	69
Ocupaciones no clasificadas	40	30	16
Población total	43	39	22

ferentes dimensiones de desigualdad sugiere que hay desigualdades en la distribución de las tasas de mortalidad. Los indicadores de desigualdad para las tasas de mortalidad por DM, IAM, y ACV se presentan en las Tablas 3, 4 y 5, respectivamente.

Para DM (Tabla 3), la diferencia de muertes por 100,000 habitantes para las diferentes dimensiones de desigualdad va desde las 16 muertes más en mujeres, hasta las 105 muertes más en población sin escolaridad comparada con quienes tienen estudios de postgrado. La razón muestra en un extremo que hubo 1.5 muertes de mujeres por cada muerte de hombres, y en el otro extremo que hubo 22 muertes en población sin escolaridad por cada muerte entre quienes tienen estudios de postgrado. Los dos índices de pendiente son negativos, mientras que los dos índices de concentración son cercanos a cero. La distancia de la media más alta se da entre municipios, seguida por pueblos, y ocupación, mientras que la más baja se da en sexo y departamentos. Por su parte, el índice de Theil es marcadamente más alto para pueblo, nivel educativo y municipios. El riesgo atribuible poblacional y su porcentaje muestran valores más altos para municipio, educación y ocupación.

Para IAM (Tabla 4), la diferencia va de 8 a 125 muertes por 100,000 habitantes para sexo y ocupación, respectivamente. Las diferencias para departamento y municipio son mucho más altas que las de DM. La razón más alta es por ocupación, seguida de cerca por educación y departamento. Los índices de pendiente son negativos y más pronunciados que los de DM. Los índices de concentración son cercanos a cero. Las distancias de la media más altas se dan por municipio y ocupación, seguidos por pueblo. Los índices de Theil son más altos que los de DM, especialmente para educación, ocupación y municipio. El riesgo atribuible poblacional y su porcentaje son similares a los de DM, aunque es marcadamente menor para sexo y mayor para pueblo y departamento.

Para ACV (Tabla 5), la diferencia va de 1 para sexo a 66 para ocupación, seguido de cerca por nivel educativo. La razón va de 1 para sexo a 32 para nivel educativo, seguido de cerca por ocupación. Los índices de pendiente son negativos y menos pronunciados que los de DM. Los índices de concentración son cercanos a cero. Las distancias de la media son menores a las de DM e IAM, con las más altas para municipios y ocupación. Los índices de Theil son más altos que los de

Tabla 3

Indicadores de desigualdad para mortalidad por diabetes. Guatemala 2018

Indicadores de desigualdad	Dimensiones de desigualdad					
	Sexo	Pueblo	Educación	Ocupación	Departamento	Municipio
Diferencia	16	21	105	70	42	55
Razón	1.5	1.7	22.0	7.5	2.8	NA
Índice de pendiente	NA	NA	-99.9	-46.5	NA	NA
Índice de concentración	NA	NA	-0.19	0.04	NA	NA
Distancia de la media	0.0	13.4	7.3	9.8	3.3	22.2
Índice de Theil	23.1	736.4	698.8	379.3	153.9	580.1
Riesgo atribuible poblacional	8.0	7.0	38.0	32.5	19.3	43.0
Porcentaje de riesgo atribuible poblacional	18.7	16.3	88.4	75.1	44.6	100.0

Nota. NA: No aplica

Tabla 4

Indicadores de desigualdad para mortalidad por infarto agudo de miocardio. Guatemala 2018

Indicadores de desigualdad	Dimensiones de desigualdad					
	Sexo	Pueblo	Educación	Ocupación	Departamento	Municipio
Diferencia	8	30	105	125	105	107
Razón	1.25	2.6	22.0	32.2	18.5	NA
Índice de pendiente	NA	NA	-120.05	-81.7	NA	NA
Índice de concentración	NA	NA	-0.20	-0.09	NA	NA
Distancia de la media	0.0	9.8	3.5	19.8	1.6	38.6
Índice de Theil	2.1	518.2	1 077.3	986.9	82.2	919.4
Riesgo atribuible poblacional	4.0	20.0	34.0	35.0	33.0	39.0
Porcentaje de riesgo atribuible poblacional	10.2	51.3	87.2	89.7	84.6	100.0

Nota. NA: No aplica

Tabla 5

Indicadores de desigualdad para mortalidad por accidente cerebrovascular. Guatemala 2018

Indicadores de desigualdad	Dimensiones de desigualdad					
	Sexo	Pueblo	Educación	Ocupación	Departamento	Municipio
Diferencia	1	12	63	66	44	39
Razón	1.0	1.9	32.0	23.0	9.8	NA
Índice de pendiente	NA	NA	-72.7	-43.9	NA	NA
Índice de concentración	NA	NA	-0.26	-0.12	NA	NA
Distancia de la media	0.5	8.0	1.2	13.2	0.4	18.2
Índice de Theil	0.4	896.2	1 186.0	1 160.5	81.7	880.4
Riesgo atribuible poblacional	0.0	12.0	20.0	19.0	17.0	22.0
Porcentaje de riesgo atribuible poblacional	0.0	54.5	90.9	86.4	77.3	100.0

Nota. NA: No aplica

DM e IAM para ocupación, nivel educativo, y pueblo, además de que los de departamento y municipio son casi tan altos como los de IAM. El riesgo atribuible poblacional y su porcentaje son similares a los de DM, aunque es marcadamente menor para sexo y mayor para pueblo.

Discusión

Los patrones de desigualdad de las tasas de mortalidad muestran características distintivas para diferentes dimensiones de desigualdad en las tres enfermedades analizadas. Partiendo de que las tasas de mortalidad para estas tres enfermedades es alta, las múltiples dimensiones de desigualdad sugieren la convivencia de patrones de privación masiva, incrementos escalonados, y exclusión marginal (WHO, 2013). La dimensión sexo muestra los menores niveles de desigualdad, aunque las mujeres tienen mayor probabilidad de morir de DM y los hombres de morir de IAM, lo que interpretamos como una privación masiva de las medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria. La dimensión pueblo muestra mayores desigualdades en algunos indicadores, con la población mestiza siendo más afectada por las tres enfermedades, lo cual sugiere una privación masiva acentuada por exclusión marginal. Las dimensiones nivel educativo y ocupación presentan los indicadores más altos de desigualdad, los cuales presentan un patrón escalonado con tasas de mortalidad decrecientes conforme se sube en las jerarquías educativas y ocupacionales, pero que muestran diferencias muy marcadas en los niveles bajos de ambas jerarquías, lo que sugiere un patrón de exclusión marginal agregado. La distribución por departamentos sugiere un patrón de privación generalizada, mientras que la distribución por municipios sugiere un patrón de exclusión marginal.

La multidimensionalidad que muestran estos patrones de desigualdad tiene implicaciones para la investigación y práctica de la salud pública. En primer lugar, plantea la necesidad de entender las desigualdades desde la interseccionalidad, es decir entender las maneras como se intersectan las múltiples dimensiones de manera concreta en contextos concretos (Green et al., 2017; OPS, 2018). En segundo lugar, refuerza el llamado a comprender las condiciones de vida como el contexto inmediato en el que las desigualdades sociales generan inequidades en salud, así como a

explicar los procesos sociales y macrosociales que generan dichas condiciones de vida (Breilh, 2021; CSDH, 2018; Krieger, 2011; OPS, 2018). Finalmente, invita a diseñar intervenciones de salud pública orientadas a la promoción de la salud, así como a la prevención primaria, secundaria y terciaria, que toman en cuenta las múltiples dimensiones de las desigualdades en salud (Braveman, 1998; CSDH, 2018; Mújica & Moreno, 2019; OPS, 2018).

En cuanto a las limitaciones de este estudio, es importante tomar en cuenta que los análisis que vienen de bases de datos de estadísticas vitales cuentan con limitaciones en la calidad de la definición de las variables y en la consistencia con que éstas son interpretadas por quienes generan los datos. Asimismo, no debe interpretarse que las dimensiones de desigualdad estudiadas son la causa de las diferencias en mortalidad, sino como patrones cuyas causas, condicionantes y determinantes deben ser investigados. La fortaleza del estudio es que se basa en estadísticas vitales que abarcan a toda la población y se generan de manera periódica, así como en datos censales de todo el país. Vale la pena considerar que la calidad de los datos generados por el sistema de estadísticas vitales de Guatemala ha sido evaluada recientemente como buena (WHO, 2019), y como “cuatro estrellas” de cinco posibles (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

Los patrones de desigualdad de las tasas de mortalidad para estas tres enfermedades sugieren la convivencia de patrones de privación masiva, incrementos escalonados, y exclusión marginal de las medidas de promoción de la salud y prevención primaria, secundaria y terciaria de la enfermedad.

Para profundizar en la caracterización de las desigualdades en las enfermedades cardiometabólicas, se recomienda complementar el análisis con datos de morbilidad y mortalidad provenientes del sistema de información epidemiológica oficial, así como con estudios específicos con enfoque de riesgo, estudios que incorporen una perspectiva interseccional a las desigualdades, y estudios que profundicen en la determinación social de los patrones de desigualdad encontrados.

Para avanzar en la utilización de los indicadores de desigualdad para tasas de mortalidad, se recomienda establecer comparaciones con las mismas enfermedades en otros países, con otras enfermedades en el mismo país, y con otros momentos en el tiempo para las mismas enfermedades en el mismo país.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: Todos los autores
 Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: Todos los autores
 Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: Todos los autores
 Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: Todos los autores
 Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: Todos los autores

Materiales suplementarios

No tiene materiales suplementarios

Referencias

- Anand, S., Diderichsen, F., Evans, T., Shkolnikov, V., & Wirth, M. (2001). Measuring disparities in health: Methods and indicators. En T. Evans, M. Whitehead, F. Diderichsen, A. Bhuiya, & M. Wirth, (Eds.), *Challenging inequities in health: From ethics to action* (pp. 48-67). Oxford University Press.
- Braveman, P. (1998). *Monitoring equity in health: A policy-oriented approach in low- and middle-income countries*. World Health Organization.
- Breilh, J. (2021). *Critical Epidemiology and the People's Health: Theory and Context*. Oxford University Press.
- Cerón, A., & Goldstein, G. (2021a). Mortalidad por accidente cerebrovascular en Guatemala 2018: Patrones e inequidades. *Análisis de la Realidad Nacional*, 10(203), 66-88.
- Cerón, A., & Goldstein, G. (2021b). Mortalidad por diabetes en Guatemala 2018: Patrones e inequidades. *Análisis de la Realidad Nacional*, 10(198), 76-98.
- Cerón, A., & Goldstein G. (2021c). Mortalidad por infarto agudo de miocardio en Guatemala 2018: patrones e inequidades. *Análisis de la Realidad Nacional*, 10(201), 76-97.
- Commission on Social Determinants of Health. (2008). *Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health: Final report of the commission on social determinants of health*. World Health Organization.
- Enríquez Nava, M. F., Esquivel Velásquez, A. D., Patón Sanjines, M., Pooley Ayarza, B. C., Alarcón, R., Hernández Muñoz, R., & Sanhueza, A. (2020). Comportamiento y desigualdades sociales en indicadores priorizados del Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 en Bolivia. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, Artículo e101. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.101>
- Flores Ramírez, C. (2002). *Análisis y tendencias de la mortalidad en Guatemala, 1986 a 1999*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258),1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Green, M. A., Evans, C. R., & Subramanian, S.V. (2017). Can intersectionality theory enrich population health research? *Social Science and Medicine*, 178, 214-216. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.02.029>
- Gutiérrez, J. P., García-Saisó, S., Espinosa-de la Peña, R., & Baladrán, D. A. (2016). Desigualdad en indicadores de enfermedades crónicas y su atención en adultos en México: Análisis de tres encuestas de salud. *Salud Pública de México*, 58(6), 666-675. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.7923>
- Guzmán, I. (2013). Estado actual de los factores de riesgo cardiovascular en población general en Guatemala. *Revista Medicina Interna*, 17 (Suppl 1), s3-s7.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2020a). *Global Burden of Disease summaries*. Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington. http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2020b). Guatemala. En *Country profiles*. Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington. <http://www.healthdata.org/guatemala>

- Instituto Nacional de Estadística. (2019). *Base de datos de defunciones en Guatemala, año 2018*. <https://www.ine.gov.gt/ine/vitales>
- Instituto Nacional de Estadística. (2020). *Base de datos del XII Censo Nacional de Población y VII de Vivienda 2018*. <http://redatam.censopoblacion.gt/bingtm/RpWebEngine.exe/Portal?BASE=CPVGT2018&lang=esp>
- Keppel, K., Pamuk, E., Lynch, J., Carter-Pokras, O., Insun, K., Mays, V., Percy, J., Schoenbach, V., & Weissman, J. S. (2005). Methodological issues in measuring health disparities. *Vital and Health Statistics*, (141), 1–16.
- Krieger, N. (2011). *Epidemiology and the People's Health: Theory and Context*. Oxford University Press.
- Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (2011). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization, World Heart Federation, and World Stroke Organization. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/53236/retrieve>
- Moscoso, V., & Flores, C. (2008). *Retratos de muertes evitables. El Sistema de Salud en Guatemala, ¿hacia dónde vamos?* Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. <https://desarrollohumano.org.gt/biblioteca/serie-sobre-salud/>
- Mújica, O. J., & Moreno, C. M. (2019). De la retórica a la acción: Medir desigualdades en salud para “no dejar a nadie atrás”. *Revista Panamericana de Salud Pública*, (43), Artículo e12. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.12>
- Organización Panamericana de la Salud. (2018). *Sociedades justas, equidad en salud y vidas dignas. Resumen ejecutivo del informe final de la Comisión OPS sobre equidad y desigualdades sociales en salud en las Américas*.
- Pan American Health Organization. (1995). *The search for equity: Annual report of the Director*.
- Regidor, E. (2004a). Measures of health inequalities: Part 1. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(10), 858-861. <https://doi.org/10.1136/jech.2003.015347>
- Regidor, E. (2004b). Measures of health inequalities: Part 2. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58(11), 900-903. <https://doi.org/10.1136/jech.2004.023036>
- Rodas Estrada, M. A., Rodas Díaz, M. A., Montenegro, P., Corona, V., Sánchez, C., Rodas, A., Escaler, B., Wyss, F., & Guzmán Melgar, I. (2013). Síndrome coronario agudo en Guatemala / Acute coronary syndrome in Guatemala. *Revista Medicina Interna*, 17(Suppl 1), s35-s42.
- Sam Colop, B. (2017). *Sala de Situación: Enfermedades no transmisibles 2017*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Departamento de Epidemiología. <http://epidemiologia.mspas.gov.gt/files/Publicaciones%202018/Enfermedades%20No%20Transmisibles/Analisis%20anual%20ENT%202017.pdf>
- Sam Colop, B. (2018). *Sala de Situación: Enfermedades no transmisibles 2018*. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Departamento de Epidemiología. <http://epidemiologia.mspas.gov.gt/files/Publicaciones%202018/Enfermedades%20No%20Transmisibles/Analisis%20anual%20ENT%202018.pdf>
- The WHO CVD Risk Chart Working Group. (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: Revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Global Health*, 7(10), Artículo E1332-E1345. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3)
- Tullo, E., Lerea, M. J., González, R., Galeano, J., Insfrán, M. D., Muñoz, M., Aragón, M., & Sanhueza, A. (2020). Desigualdades sanitarias y sociales en la salud materna y del niño en Paraguay. *Revista Panamericana de Salud Pública*, (44), Artículo e107. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.107>
- Wagstaff, A., Paci, P., & Doorslaer, E. V. (1991). On the measurement of inequalities in health. *Social Science and Medicine*, 33(5), 545-557. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90212-U](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90212-U)
- World Health Organization. (2013). *Handbook on health inequality monitoring: With a special focus on low- and middle-income countries*.
- World Health Organization. (2017). *National health inequality monitoring: A step-by-step manual*.
- World Health Organization. (2019). *World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs*. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/

CYP450 y farmacogenética en Guatemala. Revisión narrativa

CYP450 and pharmacogenetics in Guatemala. Narrative review

Rodrigo J. Vargas ^{1,2,3}, Oscar M. Cobar ^{1,2,4}

¹Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

²Red Latinoamericana de Implementación y Validación de pautas de farmacogenómica clínica (Relivaf-Cyted)

³Universidad Galileo, ⁴Universidad del Istmo

*Autor al que se dirige la correspondencia: rodrigovargas@galileo.edu

Recibido: 28 de junio 2020 / Revisión: 11 de febrero 2021 / Aceptado: 09 de junio 2021

Resumen

El proyecto HapMap ha generado información y preguntas sobre la diversidad genética en las distintas poblaciones del mundo. En las últimas décadas, proyectos como la elucidación del genoma del mestizo mexicano han revelado las distancias genéticas entre mestizos y amerindios en México. Cerca de 20 genes son actualmente estudiados en paneles comerciales asociados al metabolismo de fármacos, uno de ellos el gen que expresa la enzima *CYP2C19*, la cual metaboliza cerca de 26 fármacos de importancia clínica. El objetivo fue revisar la literatura científica en Google Scholar, PubMed y ScienceDirect que reporta resultados sobre estudios farmacogenéticos en Guatemala, otros que presentan hallazgos sobre distancias genéticas en el guatemalteco y se compara con lo que se conoce de otras poblaciones del continente y el mundo, haciendo énfasis en *CYP2C19*. El mestizaje en Guatemala fue único, por ello es importante investigar sus variantes alélicas asociadas al metabolismo de fármacos, para permitir una terapéutica más efectiva y segura que mejore la calidad de vida del guatemalteco.

Palabras claves: Amerindios, farmacogenética, enzimas metabolizadoras de fármacos, CYP450

Abstract

The HapMap project has generated information and queries about genetic diversity in the different populations around the world. In recent decades, research projects such as the elucidation of the genome of the Mexican Mestizo, have exposed the genetic distances between mestizos and Amerindians in Mexico. About 20 genes are currently studied in commercial panels associated with drug metabolism. One of them *CYP2C19*, that expresses the *CYP2C19* enzyme, that metabolizes about 26 drugs of clinical importance. The objective was to review the scientific literature in Google Scholar, PubMed and ScienceDirect that reports results on pharmacogenetic studies in Guatemala, others that presented findings over genetic distances in Guatemala, as well as a comparison with the knowledge about other populations of the continent and world, with emphasis in *CYP2C19* gen. Miscegenation in Guatemala was unique and is important to investigate the Guatemalan allelic variants associated with drug metabolism to allow a more effective and safe therapeutic and improve their quality of life.

Keywords: Amerindians, pharmacogenetics, drug metabolizing enzymes, CYP450



Introducción

Las técnicas de Biología Molecular como herramientas de la Farmacogenética, son el presente en la Farmacología. La búsqueda de la adhesión a un tratamiento farmacológico de pacientes a quienes se les administra combinaciones de fármacos es compleja, por lo que es importante conocer información genética que coadyuve a mejorar la calidad y seguridad de la terapéutica, hasta alcanzar dosis personalizadas de medicamentos (Hewett et al., 2002).

Una de las familias de enzimas más importantes en el metabolismo de los fármacos es el complejo citocromo p450 (CYP450), el que consta de cerca de 80 miembros que, en conjunto, metabolizan más del 90% de los fármacos aprobados por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y actualmente comercializándose. La región del gen *CYP2C19* expresa a la familia de enzimas *CYP2C19*, que metaboliza cerca del 10% de los fármacos en el mercado, algunas benzodiazepinas y antidepresivos como el clopidogrel, citalopram y escitalopram, entre otros (Zhang et al., 2020).

Sin embargo, polimorfismos en estas regiones genéticas, implican la expresión de variantes alélicas de la enzima, lo que repercute en el metabolismo de los fármacos, haciéndolos ineficientes o tóxicos a dosis convencionales y poco eficaces (Gonzalez et al., 2003)

En 2012 se publica la creación de la base de datos *The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB)*, un recurso para estudiar el impacto de la variación genética humana en la respuesta del organismo a la administración de medicamentos. *PharmGKB* proporciona información clínicamente relevante, como pautas de dosificación, anotaciones en etiquetas de los medicamentos y las asociaciones de genes/fármacos potencialmente procesables, así como las relaciones genotipo-fenotipo. Adicionalmente, permite determinar asociaciones de variantes genéticas y medicamentos, utilizando criterios bien definidos, basados en revisión cuidadosa de la literatura (Whirl-Carrillo et al., 2012).

Actualmente, la mayoría de estudios gen/fármaco se han llevado a cabo en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas, sus resultados han permitido comprobar la variabilidad en la genética de sus poblaciones, comparándolas con otras. Resultados de estos estudios, muestran que la población guatemalteca comparte similitudes con el resto de la población latinoamericana (Garrido et al., 2013).

En 2011 en Memphis, Estados Unidos, se implementó el servicio de farmacogenética clínica en el

St. Jude Children's Research Hospital, en la que farmacéuticos resolvieron consultas, incluyendo interpretación de resultados de estudios farmacogenéticos y brindaron recomendaciones de aplicación terapéutica, obteniéndose muy buena aceptación por parte del sector médico (Crews, 2011).

A nivel centroamericano, en 2015, se publicó un estudio farmacogenético realizado en voluntarios sanos centroamericanos, que mostró diferencias en la frecuencia de algunos biomarcadores farmacogenéticos y por ende, variabilidad étnica entre la población centroamericana y otras poblaciones latinoamericanas (Céspedes-Garro et al., 2015).

Para *CYP2C19* existen diversos estudios farmacogenéticos, siendo el más cercano a Guatemala, el que se realizó en occidentales mexicanos-mestizos, obteniéndose una frecuencia de 6% y 4% respectivamente para metabolizadores pobres (MP) y ultrarrápidos (MUR) (Salazar-Flores et al., 2012). Posteriormente, en un estudio de casos y controles también en México, la frecuencia estimada de MP de *CYP2C19* fue del 8% en la población general (Martínez-Quintana et al., 2017). De igual forma en un estudio reciente da frecuencias estimadas de *CYP2C19* *1 y *2 fue de 91.6% y 8.4% respectivamente en voluntarios sanos de la ciudad de México, mientras que *CYP2C19* *3 no se encontró (León-Moreno et al., 2019). En Panamá, un estudio de *CYP2C19* en sus grupos amerindios, no encontró individuos MP en la población cuna de Panamá (Isaza et al., 2006).

Esta revisión se centra en los metabolizadores pobres del *CYP2C19* y sus estudios recientemente realizados en el continente y poblaciones ancestrales, así como estudios en Guatemala. Las bases Google Scholar, PubMed y ScienceDirect fueron consultadas con las palabras clave, *CYP2C19*, farmacogenética y Guatemala. Cuarenta artículos fueron encontrados y 11 fueron seleccionados, además fueron consultados artículos con temas de distancia genética, amerindios y países como México, Centroamérica y redes financiadas por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), como la Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Pautas de Farmacogenómica Clínica (RELIVAF) y la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica (RIBEF), redes colaborativas para generación de conocimiento en farmacogenética en Latinoamérica. Los artículos publicados antes de 2002 fueron excluidos, artículos en inglés y español fueron incluidos.

Contenido

Genes asociados a metabolismo de fármacos

Cerca de 35 genes son determinados en la actualidad en paneles comerciales, la mayoría con interés preventivo en tratamientos farmacológicos (Haga & Kantor, 2018). Todos estos genes son de importancia según el tratamiento farmacológico del paciente, sin embargo, son los que expresan las enzimas de la familia del *CYP450* los más importantes, debido entre otros, a que realiza el metabolismo de xenobióticos en el organismo (Al Omari & Murry, 2007).

La naturaleza polimórfica de estos genes ha sido relacionada con la respuesta a la administración de fármacos, es el caso del *CYP450*, ya que ello determina como el organismo los metaboliza y el efecto (positivo o negativo) de los fármacos (Ingelman-Sundberg et al., 2007).

Se conocen numerosas enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos de fase I. El hallazgo en la década de 1980, de que la hidrólisis del relajante muscular succinilcolina por la enzima butirilcolinesterasa estaba genéticamente condicionado (Levano et al., 2005), constituyó uno de los hitos que marcaron el desarrollo de la Farmacogenética. A partir de este descubrimiento, se han reportado numerosos ejemplos de variaciones farmacogenéticas clínicamente relevantes en las que intervienen enzimas metabolizadoras de reacciones de tipo I. Al respecto, una de las primeras enzimas estudiadas y de actividad mejor conocida, es la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) actuando sobre la azatioprina (Relling et al., 2019).

Citocromo P450

La respuesta del organismo a la administración de fármacos, es consecuencia de la interacción entre el fármaco y sus enzimas metabolizadoras, siendo *CYP450* la más ampliamente estudiada en sus genes que la expresan, lo que permite una comparación entre los diferentes grupos poblacionales y las frecuencias de variantes alélicas que poseen.

Una cantidad cada vez mayor de entidades farmacológicamente activas, tienen la capacidad de interactuar inhibiendo o estimulando el sistema enzimático *CYP450* (Manikandan & Nagini, 2018).

Los fármacos son xenobióticos, metabolizados por las enzimas expresadas por las regiones de genes 1A1, 1A2, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19,

2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 3A5, 3A7, sin embargo, solo las familias enzimáticas *CYP450* 1, 2 y 3 se asocian al metabolismo de medicamentos, estando descritas en humanos 57 familias para *CYP450*. Si bien los fármacos pueden ser metabolizados por otras enzimas fuera del sistema *CYP450*, el 70% son metabolizados por *CYP450*. Esta familia de enzimas es altamente polimórfica y su distribución depende del grupo poblacional (Zanger & Schwab, 2013). A pesar de la conocida fuerte asociación entre *CYP450* y la respuesta farmacológica, continúa el estudio de alelos aún no conocidos y su selectividad hacia fármacos, lo que mejorará la predicción de respuestas farmacológicas basadas en genotipos (Shah et al., 2016).

CYP2C19

Una familia de enzimas *CYP450* es la *CYP2C19*, de la cual se han identificado más de 35 variantes alélicas (www.pharmvar.org), sin embargo, no todas son frecuentes en las poblaciones y las frecuencias pueden variar en una población a otra. Estudios indican que el alelo *CYP2C19*1* el primero que se identificó, es el más frecuente, seguido de alelos *2, *3 y en algunos casos un alelo asociado a respuesta ultrarrápida *CYP2C19*17* (Wedlund, 2000).

El alelo *CYP2C19*2* es originado por un defecto de *splicing* en el exón 5, generando un cambio en la posición 681 de una guanina en lugar de una adenina (Ibeanu et al., 1998) y es el alelo más frecuentemente asociado a un metabolizador pobre. Sus efectos ocasionan cambios en guías de práctica clínica en la administración de fármacos, donde esfuerzos como el *clinical pharmacogenetics implementation consortium* -CPIC- (cpicpgx.org), han permitido el desarrollo de guías de práctica clínica y protocolos para alrededor de 26 fármacos que son afectados en su metabolismo por el alelo *2. Sin embargo, estos esfuerzos son principalmente derivados de estudios en caucásicos, lo que ha motivado la creación de redes en Latinoamérica con el mismo propósito, tal es el caso de la red RELIVAF del CYTED.

La Farmacogenética se inicia en 1979 con el estudio de la deficiencia de la biotransformación de la metionina (Kupfer & Preisig, 1984), luego ha avanzado a la elucidación de la enzima responsable por estudios en tres dimensiones y entendimiento y predicción de posibles sustancias orgánicas con los diferentes alelos del *CYP2C19* (Deguchi et al., 2019).

Existe una pregunta sin responder de interés clínico sobre los cambios en *CYP2C19* con la edad.

Si bien existen planteamientos sobre los cambios que pueden existir (Xie et al., 2002), aún no existe una respuesta concluyente.

Metodologías para el estudio de la farmacogenética

Las técnicas para identificación de variantes alélicas del *CYP540* así como para la determinación de paneles de varios marcadores como mutaciones de fibrosis quística, tiopurina s-metiltransferasa, marcadores relacionados con anticoagulantes, analgesia, entre otros, son cada vez más utilizados en guías de práctica clínica, incluyendo información farmacogenética (Duong et al., 2020). Las técnicas varían entre desde PCR-RFLP descrita ya en estudios farmacogenéticos realizados en Guatemala (Xajil Ramos et al., 2020), hibridación inversa, prometedora técnica de fácil implementación (Gialeraki et al., 2010), hasta técnicas más modernas y complejas como Afimetrix (Gonzalez-Covarrubias et al., 2016), luminex (Spierings & Dunbar, 2013), MALDI-TOF (Schaeffeler et al., 2008), PsychArray (Martínez-Magaña et al., 2020) y también secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en Inglés), que permite identificar las mutaciones y nuevas variantes alélicas aún no conocidas (Gaedigk et al., 2018). Esta última es la técnica que permitiría a Guatemala obtener el mapa de la diversidad genómica del guatemalteco a partir de la elucidación de genomas completos, como México en 2009 (Silva-Zolezzi et al., 2009). También es importante incluir análisis bioinformático para determinar el impacto funcional de las variaciones genéticas. Herramientas como VEP, PROVEAN y FATHMM han resultado útiles en farmacogenética (Gonzalez-Covarrubias et al., 2019).

Estudios en poblaciones

Resultados de investigaciones sobre las frecuencias alélicas de *CYP2C19* en cada grupo poblacional y su aplicación, ha sido una pregunta recurrente, evidenciada en la cantidad cada vez mayor de artículos sobre frecuencias alélicas de metabolizadores pobres asociados a *CYP2C19*. Un estudio paradigmático fue el realizado en las islas Vanuatú en 1999 (Kaneko et al., 1999). El estudio fue uno de los más extensos realizados hasta el momento (n = 5,538) y reveló que el 78% de la población poseía alelos de metabolizadores pobres para el *CYP2C19*. Esto planteó la pregunta sobre la

necesidad de conocer más sobre las frecuencias alélicas en las poblaciones no caucásicas. Hasta el momento, las más ampliamente estudiada en el mundo.

Las diferencias para *CYP2C19* en el alelo *2 (MP) más frecuente, son en general distintas; hispanos 12.6% asiáticos 34.5% y europeos 15.1% (Mirzaev et al., 2017). Los resultados han llevado a investigaciones en América en población mestiza y amerindia, donde resalta el estudio realizado en Bolivia, un país con porcentajes altos de población amerindia, donde sus frecuencias alélicas resultaron ser más altas para el alelo *CYP2C19**2 que la de caucásicos (Bravo-Villalta et al., 2005).

Otro avance significativo en el entendimiento del efecto de las frecuencias alélicas en mestizos y amerindios lo aportó México en 2012 (Salazar-Flores et al., 2012), donde se evaluaron cinco grupos de amerindios, resaltando el grupo tarahumara con un 31% para el alelo *CYP2C19**2, un valor sin duda alto en comparación con mestizos mexicanos.

El alelo *CYP2C19**3 un metabolizador pobre, es poco frecuente en Latinoamérica. En Costa Rica el primer estudio poblacional sobre *CYP2C19* fue realizado en 2016 y si bien, incluyen poblaciones ancestrales, resalta la presencia del alelo *17, un MUR frecuente en la población afrocaribeña y la ausencia de *3 en todas sus poblaciones estudiadas (Céspedes-Garro et al., 2016). En el occidente mexicano fue reportado un 8.61% y 14.29% para alelos *2 y *17 en mestizos, sin presencia del alelo *3 (Favela-Mendoza et al., 2015).

El mestizaje es distinto en cada país latinoamericano como producto de su historia y éste puede ser distinto aún dentro de un mismo país. En Venezuela la diferencia para *CYP2C19* en un heterogéneo grupo mestizo y el grupo ancestral warao fue demostrado en 2017 (Flores-Gutiérrez et al., 2017). Los grupos amerindios son objeto de análisis y comparación respecto a su respuesta farmacogenética, sin embargo, la información es aún insuficiente y los datos se interpretan como una población que no difiere de otros grupos mestizos. Estas diferencias dependen en gran medida del aislamiento del grupo ancestral (Leitão et al., 2020). Sin embargo, esto resulta cierto para *CYP2D6*, pero estudios que incorporan *CYP2C9* y *CYP2C19* concluyen en una mayor frecuencia de alelo salvaje *1 en grupos amerindios y diferencias importantes entre los grupos ancestrales en Latinoamérica (Naranjo et al., 2018). Resalta también el estudio realizado por Martínez-Magaña y colaboradores en México, en el que identifican los patrones de mestizaje con el objetivo de mejorar la consejería farmacogenética en dicho país (2020).

Farmacogenética en Guatemala

La pregunta sigue siendo: ¿Cuál es la frecuencia de MP en Guatemala?, un país con alta población de origen ancestral.

Hasta 2015, un consorcio regional, la RIBEF, realizó estudios sobre frecuencias alélicas en el continente americano, destacando una revisión de Céspedes-Garro y colaboradores en 2016, en donde estudios realizados en Guatemala sobre *CYP450* no habían sido publicados, no así la importancia clínica farmacogenética y farmacovigilancia en Latinoamérica (Sosa-Macías et al., 2016).

Resulta importante conocer si existe presencia de alelo *CYP2C19*3* en Guatemala, el cual en México solo fue encontrado en menos del 1% de mestizos y no fue encontrado en amerindios (Salazar-Flores et al., 2012).

La composición de la población mestiza de Guatemala se considera en equilibrio y su composición ancestral es compleja, sin embargo, su distancia frente a grupos amerindios de Guatemala es tan cercana que es posible afirmar que el mestizaje en Guatemala tiene una muy alta composición amerindia (Martínez-Espin et al., 2006).

La Red-Consorcio apoyada por CYTED, RELIVAF, generó un estudio sobre Cáncer de Colon y farmacogenética en Latinoamérica (López-Cortéz et al., 2019). Sin embargo, Guatemala no fue incluida en el estudio. A partir de 2019 Guatemala fue incluida en el Consorcio, lo que supone un aumento de información en farmacogenética para Guatemala en el futuro cercano.

Conclusión

La Farmacogenética en Guatemala está poco estudiada y desarrollada. No existen evidencias de estudios poblacionales que arrojen información sobre las frecuencias alélicas en los distintos grupos étnicos para *CYP450* en el país. Sin embargo, estudios en Latinoamérica con poblaciones ancestrales, subrayan y enfatizan la necesidad de realizar investigaciones de índole similar en Guatemala, fundamentalmente por sus distancias genéticas respecto a otros grupos poblacionales. Las poblaciones mayoritarias de Guatemala, principalmente aquellas aisladas, junto con el mestizo son prioritarias a investigar farmacogenéticamente.

Agradecimientos

Se agradece a Armando Cáceres por su valiosa colaboración y el apoyo brindado.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: todos los autores.

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: todos los autores.

Referencias

- Al Omari, A., & Murry, D. J. (2007). Pharmacogenetics of the cytochrome P450 enzyme system: Review of current knowledge and clinical significance. *Journal of Pharmacy Practice*, 20(3), 206-218. <https://doi.org/10.1177/0897190007304821>
- Bravo-Villalta, H. V., Yamamoto, K., Nakamura, K., Bayá, A., Okada, Y., & Horiuchi, R. (2005). Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: An investigative and comparative study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 179-184. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-089-5>
- Céspedes-Garro, C., Naranjo, M., Ramírez, R., Serrano, V., Fariñas, H., Barrantes, R., & Llerena, A. L. (2015). Pharmacogenetics in Central American healthy volunteers: Interethnic variability. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 30(1), 19-31. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0025>
- Céspedes-Garro, C., Rodrigues-Soares, F., Jiménez-Arce, G., Naranjo, M. E. G., Tarazona-Santos, E., Fariñas, H., Barrantes, R., & Llerena, A. (2016). Relevance of the ancestry for the variability of the Drug-Metabolizing Enzymes CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in a multiethnic Costa Rican population. *Revista de Biología Tropical*, 64(3), 1067-1076. <https://doi.org/10.15517/rbt.v64i3.20901>
- Crews, K. R. (2011). Development and implementation of a pharmacist-managed. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(2), 143-150. <https://doi.org/10.2146/ajhp100113>. Development

- Deguchi, S., Yamashita, T., Igai, K., Harada, K., Toba, Y., Hirata, K., Takayama, K., & Mizuguchi, H. (2019). Modeling of hepatic drug metabolism and responses in CYP2C19 poor metabolizer using genetically manipulated human iPSCs. *Drug Metabolism and Disposition*, 47(6), 632-638. <https://doi.org/10.1124/dmd.119.086322>
- Duong, B. Q., Arwood, M. J., Hicks, J. K., Beitelshes, A. L., Franchi, F., Houder, J. T., Limdi, N. A., Cook, K. J., Owusu Obeng, A., Petry, N., Tuteja, S., Eley, A. R., Cavallari, L. H., & Wiisanen, K. (2020). Development of customizable implementation guides to support clinical Adoption of pharmacogenomics: Experiences of the implementing GeNomics in practice (IGNITE) Network. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, (13), 217-226. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S241599>
- Favela-Mendoza, A. F., Martinez-Cortes, G., Hernandez-Zaragoza, M., Salazar-Flores, J., Muñoz-Valle, J. F., Martinez-Sevilla, V. M., Velásquez-Suárez, N. Y., & Rangel-Villalobos, H. (2015). Genetic variability of CYP2C19 in a Mexican population: Contribution to the knowledge of the inheritance pattern of CYP2C19* 17 to develop the ultrarapid metabolizer phenotype. *Journal of Genetics*, 94(1), 3-7. <https://doi.org/10.1007/s12041-015-0477-1>
- Flores-Gutiérrez, S., Rodríguez-Larralde, Á., Vivenes de Lugo, M., & Castro de Guerra, D. (2017). Distribution of polymorphisms in the CYP2C9 gene and CYP2C19/CYP2C9 haplotypes among Venezuelan populations. *Annals of Human Biology*, 44(2), 191-198. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1192218>
- Gaedigk, A., Ingelman-Sundberg, M., Miller, N. A., Leeder, J. S., Whirl-Carrillo, M., & Klein, T. E. (2018). The pharmacogene variation (PharmVar) consortium: Incorporation of the human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(3), 399-401. <https://doi.org/10.1002/cpt.910>
- Garrido, C., Santizo, V. G., Müllers, P., Soriano, D. R., Avila, G. B., Dean, M., & Jimenez-Morales, S. (2013). Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Medical Oncology*, 30(7), 474. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0474-2>
- Gialeraki, A., Markatos, C., Grouzi, E., Merkouri, E., Travlou, A., & Politou, M. (2010). Evaluation of a reverse-hybridization StripAssay for the detection of genetic polymorphisms leading to acenocoumarol sensitivity. *Molecular Biology Reports*, 37(4), 1693-1697. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9587-2>
- Gonzalez, H. M., Romero, E. M., Peregrina, A. A., Chávez, T. D. J., Escobar-Islas, E., Felipe, L. K., & Hoyo-Vadillo, C. (2003). CYP2C19-and CYP3A4-dependent omeprazole metabolism in West Mexicans. *Journal of Clinical Pharmacology*, 43(11), 1211-1215. <https://doi.org/10.1177/0091270003258170>
- Gonzalez-Covarrubias, V., Martínez-Magaña, J. J., Coronado-Sosa, R., Villegas-Torres, B., Genis-Mendoza, A. D., Canales-Herrerias, P., Nicolini, H., & Soberón, X. (2016). Exploring variation in known pharmacogenetic variants and its Association with Drug Response in Different Mexican Populations. *Pharmaceutical Research*, 33(11), 2644-2652. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1990-5>
- Gonzalez-Covarrubias, V., Morales-Franco, M., Cruz-Correa, O. F., Martínez-Hernández, A., García-Ortiz, H., Barajas-Olmos, F., Genis-Mendoza, A. D., Martínez-Magaña, J. J., Nicolini, H., Orozco, L., & Soberón, X. (2019). Variation in actionable pharmacogenetic markers in natives and mestizos from Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, 10, Article 1169. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01169>
- Haga, S. B., & Kantor, A. (2018). Horizon scan of clinical laboratories offering pharmacogenetic testing. *Health Affairs*, 37(5), 717-723. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1564>
- Hewett, M., Oliver, D. E., Rubin, D. L., Easton, K. L., Stuart, J. M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2002). PharmGKB: The pharmacogenetics knowledge base. *Nucleic Acids Research*, 30(1), 163-165. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.163>
- Ibeanu, G. C., Goldstein, J. A., Meyer, U. R. S., Benhamou, S., Bouchardy, C., Dayer, P., Blaisdell, J., & Blaisdell, J. (1998). Identification of new

- human CYP2C19 alleles (CYP2C19* 6 and CYP2C19* 2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286(3), 1490-1495.
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gómez, A., & Rodríguez-Antona, C. (2007). Influencia de los polimorfismos del citocromo P450 en las terapias farmacológicas: Aspectos farmacogenéticos, farmacoepigénéticos y clínicos. *Farmacología y Terapéutica*, 116(3), 496-526. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004>
- Isaza, C., Henao, J., Isaza, J. H., Sepúlveda, J. C., & Beltrán, L. (2006). Caracterización genotípica y fenotípica *CYP2C19* de población mestiza colombiana. *Revista Médica de Risaralda*, 12(2), 5-13. <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.979>
- Kaneko, A., Lum, J. K., Yaviong, L., Takahashi, N., Ishizaki, T., Bertilsson, L., Kobayakawa, T., & Björkman, A. (1999). High and variable frequencies of *CYP2C19* mutations: Medical consequences of poor drug metabolism in Vanuatu and other Pacific islands. *Pharmacogenetics*, 9(5), 581-590.
- Küpfer, A., & Preisig, R. (1984). Pharmacogenetics of mephenytoin: A new drug hydroxylation polymorphism in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 26(6), 753-759. <https://doi.org/10.1007/BF00541938>
- Leitão, L. P., Souza, T. P., Rodrigues, J. C., Fernandes, M. R., Santos, S., & Santos, N. P. (2020). The metabolization profile of the *CYP2D6* gene in Amerindian populations: A review. *Genes*, 11(3), 262. <https://doi.org/10.3390/genes11030262>
- León-Moreno, L. C., Saldaña-Cruz, A. M., Sánchez-Corona, J., Mendoza-Carrera, F., García-Zapién, A. G., Revilla-Monsalve, C., Islas-Andrade, S., Brito-Zurita, O., Pérez-Vargas, A., & Flores-Martínez, S. E. (2019). Distribution of potential risk alleles and haplotypes of the *CYP2C9* and *CYP2C19* genes in Mexican native populations: A comparative study among Amerindian populations. *Meta Gene*, 20, Article 100565. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2019.100565>
- Levano, S., Ginz, H., Siegemund, M., Filipovic, M., Voronkov, E., Urwyler, A., & Girard, T. (2005). Genotyping the butyrylcholinesterase in patients with prolonged neuromuscular block after succinylcholine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 102(3), 531-535. <https://doi.org/10.1097/00000542-200503000-00009>
- López-Cortés, A., Paz-y-Miño, C., Guerrero, S., Jaramillo-Koupermann, G., Cáceres, Á. L., Intriago-Baldeón, D. P., García-Cárdenas, J. M., Guevara-Ramírez, P., Armendáriz-Castillo, I., Leone, P. E., Quiñones, L. A., Cayún, J. P., & Soria, N. W. (2019). Pharmacogenomics, biomarker network, and allele frequencies in colorectal cancer. *The Pharmacogenomics Journal*, 20(4), 1-23. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0102-4>
- Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome p450 structure, function and clinical significance. *Current Drug Targets*, 19(1), 38-54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>
- Martínez-Espin, E., Martínez-Gonzalez, L. J., Fernandez-Rosado, F., Entrala, C., Alvarez, J. C., Lorente, J. A., Budowle, B., & De Monroy, M. O. (2006). Guatemala mestizo population data on 15 STR Loci (Identifiler® Kit). *Journal of Forensic Sciences*, 51(5), 1216-1218. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2006.00249.x>
- Martínez-Magaña, J. J., Genis-Mendoza, A. D., Villatoro Velázquez, J. A., Camarena, B., Martín Del Campo Sanchez, R., Fleiz Bautista, C., Bustos Gamiño, M., Reséndiz, E., Aguilar, A., Medina-Mora, M. E., & Nicolini, H. (2020). The Identification of Admixture Patterns Could Refine Pharmacogenetic Counseling: Analysis of a Population-Based Sample in Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 324. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00324>
- Martínez-Quintana, E., Rodríguez-González, F., Medina-Gil, J. M., Garay-Sánchez, P., & Tugores, A. (2017). Actividad de *CYP2C19* y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo. *Medicina Clínica*, 149(6), 235-239.
- Mirzaev, K. B., Zelenskaya, E. M., Barbarash, O. L., Ganyukov, V. I., Apartsin, K. A., Saraeva, N. O., Nikolaev, K. Y., Ryzhikova, K. A., Lifshits, G. I., & Sychev, D. A. (2017). *CYP2C19* polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmacogenomics and Personalized*

- Medicine*, 10, 107. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S126305>
- Naranjo, M. E. G., Rodrigues-Soares, F., Penas-Lledo, E. M., Tarazona-Santos, E., Farinas, H., Rodeiro, I., Terán, E., Grazina, M., Moya, G. E., López-López, M., Sarmiento, A. P., Calzadilla, L. R., Ramírez-Roa, R., Ortiz-López, R., Estévez-Carrizo, F. E., Sosa-Macías, M., Barrantes, R., & Llerena, A. (2018). Interethnic variability in *CYP2D6*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* genes and predicted drug metabolism phenotypes among 6060 Ibero-and native Americans: RIBEF-CEIBA consortium report on population pharmacogenomics. *Omics*, 22(9), 575-588. <https://doi.org/10.1089/omi.2018.0114>
- Relling, M. V., Schwab, M., Whirl-Carrillo, M., Suarez-Kurtz, G., Pui, C. H., Stein, C. M., Moyer, A. M., Evans, W. E., Klein, T. E., Antillon-Klussman, F. G., Caudle, K. E., Kato, M., Yeoh, A. E., Schmiegelow, K., & Yang, J. J. (2019). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT 15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(5), 1095-1105. <https://doi.org/10.1002/cpt.1304>
- Salazar-Flores, J., Torres-Reyes, L. A., Martínez-Cortés, G., Rubi-Castellanos, R., Sosa-Macías, M., Muñoz-Valle, J. F., González-González, C., Ramírez, A., Román, R., Méndez, J. L., Barrera, A., Torres, A., Medina, R., & Rangel-Villalobos, H. (2012). Distribution of *CYP2D6* and *CYP2C19* polymorphisms associated with poor metabolizer phenotype in five Amerindian groups and western Mestizos from Mexico. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(9), 1098-1104. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0055>
- Schaeffeler, E., Zanger, U. M., Eichelbaum, M., Asante-Poku, S., Shin, J.-G., & Schwab, M. (2008). Highly Multiplexed Genotyping of Thiopurine S-Methyltransferase Variants Using MALDI-TOF Mass Spectrometry: Reliable Genotyping in Different Ethnic Groups. *Clinical Chemistry*, 54(10), 1637-1647. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.103457>
- Shah, R. R., Gaedigk, A., Llerena, A., Eichelbaum, M., Stingl, J., & Smith, R. L. (2016). CYP450 genotype and pharmacogenetic association studies: A critical appraisal. *Pharmacogenomics*, 17(3), 259-275. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.172>
- Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., Balam-Ortiz, E., Bosque-Plata, L. del, Velazquez-Fernandez, D., Lara, C., Goya, R., Hernandez-Lemus, E., Davila, C., Barrientos, E., March, S., & Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(21), 8611-8616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>
- Sosa-Macías, M., Teran, E., Waters, W., Fors, M. M., Altamirano, C., Jung-Cook, H., Galaviz-Hernández, C., López-López, M., Ramírez, D., Moya, G., Hernández, F., Fariñas, H., Ramírez, R., Céspedes-Garro, C., Tarazona-Santos, E., & Llerena, A. (2016). Pharmacogenetics and ethnicity: Relevance for clinical implementation, clinical trials, pharmacovigilance and drug regulation in Latin America. *Pharmacogenomics*, 17(16), 1741-1747. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0153>
- Spierings, G., & Dunbar, S. A. (2013). Pharmacogenetics Using Luminex® xMAP® Technology: A Method for Developing a Custom Multiplex Single Nucleotide Polymorphism Mutation Assay. En F. Innocenti & R. H. N. van Schaik (Eds.), *Pharmacogenomics: Methods and Protocols* (pp. 115-126). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_7
- Wedlund, P. J. (2000). The *CYP2C19* enzyme polymorphism. *Pharmacology*, 61(3), 174-183. <https://doi.org/10.1159/000028398>
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414-417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>

- Xajil Ramos, L. Y., Gaitán Izaguirre, G. M. E., Luna Aguilera, M. F., Vargas Rosales, R. J., Higueros Villagrán, R. A., & Saldaña Santiago, D. G. (2020). Respuesta farmacogenética a escitalopram en pacientes geriátricos en Guatemala. *Revista de la OFIL*, 30(2), 121-125. <https://doi.org/10.4321/s1699-714x2020000200011>
- Xie, H. G., Prasad, H. C., Kim, R. B., & Stein, C. M. (2002). CYP2C9 allelic variants: Ethnic distribution and functional significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(10), 1257-1270. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00076-5](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00076-5)
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103-141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhang, L., Sarangi, V., Moon, I., Yu, J., Liu, D., Devarajan, S., Reid, J., Kalari, K., Wang, L., & Weinshilboum, R. (2020). CYP2C9 and CYP2C19: Deep mutational scanning and functional characterization of genomic missense variants. *Clinical and Translational Science*, 13(3), 1-16. <https://doi.org/10.1111/cts.12758>

Influencia del polimorfismo de *CYP3A4* y *CYP3A5* en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal.

Revisión narrativa

Influence of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphism of the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. Narrative review

Karla Escobar-Castro ¹, Armando Cáceres ²

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas,

²Laboratorio de Investigación de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: kescobarcastro@gmail.com

Recibido: 15 de enero 2021 / Revisión: 15 de febrero 2021 / Aceptado: 06 de octubre 2021

Resumen

El uso de inhibidores de calcineurina, en particular de tacrolimus como terapia inmunosupresora se ha generalizado a nivel mundial, permitiendo mejorar la tasa de supervivencia del injerto y la calidad de vida del paciente trasplantado. Con el acceso a los estudios de farmacogenética, los grupos de trasplante a nivel mundial se han visto motivados a realizar estudios genéticos que permitan interpretar la influencia de polimorfismos de genes como *mTOR*, *PPP3CA*, *FKBP1A*, *FKBP2*, y *FOXP3*, sin embargo, los más estudiados en la población trasplantada para optimizar la dosis de tacrolimus y ciclosporina son los polimorfismos del citocromo p450, *CYP3A4* y *CYP3A5*. El objetivo de la presente revisión narrativa es examinar publicaciones recientes que estudien la relación entre el polimorfismo de *CYP3A4/5* y el metabolismo de tacrolimus en pacientes trasplantados renales. Se revisó literatura reciente extraída de los sitios NCBI PubMed y PharmGKB.org en la que se hubiera investigado la influencia de los polimorfismos de *CYP3A4/5* en el metabolismo de tacrolimus en trasplantados renales. Se identificó variaciones genéticas de *CYP3A4/5* en pacientes trasplantados tratados con tacrolimus que permitirán a los médicos trasplantólogos dosificar de manera precisa el inmunosupresor. El uso de análisis farmacogenéticos permite determinar las variables genéticas del *CYP3A4/5*, y por lo tanto la toma de decisiones personalizadas en la dosis de inicio y de mantenimiento del inmunosupresor tacrolimus para alcanzar los niveles óptimos y con ello disminuir el riesgo de rechazo, de infecciones asociadas a inmunosupresión, y de toxicidad por el medicamento.

Keywords: Trasplante renal, farmacogenética, tacrolimus, polimorfismo *CYP3A4/5*

Abstract

The use of the calcineurin inhibitor tacrolimus as immunosuppressive therapy, has become widespread worldwide, improving the graft's survival rate and the quality of life of the transplanted patient. With access to pharmacogenetic studies, transplant groups worldwide have been motivated to conduct genetic studies to interpret the influence of polymorphisms of genes such as *mTOR*, *PPP3CA*, *FKBP1A*, *FKBP2*, and *FOXP3*, however the most studied in the transplanted population to optimize the dose of tacrolimus and cyclosporine are those of cytochrome p450, *CYP3A4* and *CYP3A5*. The objective of this narrative review is to examine recent publications studying the relationship between *CYP3A4/5* polymorphism, and tacrolimus metabolism in renal transplant patients. Literature extracted from the NCBI PubMed site and PharmGKB.org, from the past five years, which investigated the influence of *CYP3A4/5* polymorphism on tacrolimus metabolism in renal transplants had been reviewed. Genetic variations of *CYP3A4/5* were identified in transplant patients treated with tacrolimus that will allow transplant physicians to dose the immunosuppressant accurately. The use of pharmacogenetic analyses makes it possible to determine the genetic polymorphisms of *CYP3A4/5*, and therefore the decision-making customized at the starting and maintenance dose of the tacrolimus immunosuppressant to achieve optimal levels and thereby reduce the risk of rejection, immunosuppression-associated infections, and drug toxicity.

Palabras claves: Kidney transplant, pharmacogenetics, tacrolimus, polymorphism, *CYP3A4/5*



Introducción

Los regímenes actuales de inmunosupresión en trasplante renal, que emplean tacrolimus como terapia inmunosupresora de primera línea han logrado una tasa de supervivencia del injerto al primer año de 90% y tasas de rechazo agudo de menos del 10% (Jasiak & Park, 2016).

Tacrolimus, también llamado FK506 es un macrólido con un anillo de lactona de 23 miembros, fue aislado de *Streptomyces tsukubaensis* en 1984 (Kalt, 2017; Yu et al., 2018). Ejerce su principal efecto inmunosupresor inhibiendo la activación y proliferación de las células T, forma un complejo intracelular con la proteína fijadora de FK506, este complejo inhibe posteriormente la actividad enzimática de la calcineurina (Shrestha, 2017). Se caracteriza además por tener un estrecho rango terapéutico y una alta variabilidad interindividual en las dosis requeridas, por lo que es necesario hacer monitoreo frecuente de las dosis utilizadas ya que concentraciones sub-terapéuticas de tacrolimus están asociadas con riesgo de rechazo del injerto (Thishya et al., 2018), mientras que concentraciones supra-terapéuticas podrían causar efectos adversos como nefrotoxicidad, hipertensión arterial sistémica, y neurotoxicidad (Deininger et al., 2016).

Además, la combinación de micofenolato, corticosteroides y tacrolimus administrada a menudo como terapia inicial post trasplante, está asociada a trastornos gastrointestinales, diabetes mellitus de inicio post-trasplante (NODAT), y neurotoxicidad sin que se pueda concluir si estos efectos adversos se asocian directamente al uso de tacrolimus y en qué porcentaje o al uso de los fármacos no inmunosupresores (Shrestha, 2017; Zolota et al., 2018). Otros efectos adversos que potencialmente pueden conducir a la pérdida temprana del injerto son el riesgo a enfermedades infecciosas oportunistas especialmente del tipo viral, así como a las malignidades asociadas a estas (Vanichanan et al., 2018).

Los intentos por reemplazar tacrolimus con otros agentes inmunosupresores igualmente efectivos, pero menos tóxicos han tenido un éxito limitado, por lo tanto, este es considerado la columna vertebral de la terapia inmunosupresora de mantenimiento del injerto de órgano sólido y es probable que continúe siéndolo por la próxima década (Lim et al., 2017). La farmacocinética de tacrolimus se caracteriza por la ya mencionada variabilidad inter-paciente y por su pobre biodisponibilidad, la cual es en promedio de 25% con un rango tan amplio como 5 a 90% (Yu et al., 2018). La droga es

absorbida rápidamente en la mayoría de los pacientes con concentraciones pico usualmente a las 1.5 h post dosis, sin embargo, existe una considerable variación entre sujetos (in't Veld et al., 2019).

Existe clara evidencia que hay una base genética que explica la variabilidad inter-paciente en la farmacocinética de tacrolimus (Campos-Salazar et al., 2018; Damon et al., 2017). Los estudios de farmacogenómica demuestran que tacrolimus es metabolizado principalmente por enzimas del complejo citocromo P450 (*CYP450*), en concreto por *CYP3A4* y *CYP3A5* y posteriormente transportada por la glicoproteína P (P-gp), por lo tanto, los polimorfismos de estos genes son responsables por las diferencias individuales de la eficacia clínica de tacrolimus (Li et al., 2018).

El genotipo *CYP3A5* del receptor es el determinante genético más importante en la depuración oral de tacrolimus. La actividad de *CYP3A5* está severamente reducida en portadores de dos alelos con pérdida de función (*CYP3A5**3, *6 y *7) comparada con receptores portadores de al menos un alelo funcional (*CYP3A5**1), como resultado de esto la depuración oral de tacrolimus es cerca de 2.4 veces más alta en expresores de *CYP3A5* comparada con no expresores, lo que conduce a requerimientos de dosis 2.5 veces más elevadas en los primeros (Kuypers, 2018). Se ha demostrado que las variantes de *CYP3A4* también están relacionadas con requerimientos diferentes de dosis de tacrolimus (Genvigir et al., 2016).

Dados los antecedentes anteriores se considera de capital importancia, ajustar dosis personalizadas de tacrolimus para cada paciente y de esa manera asegurar la evolución adecuada, así como la mejor sobrevida al paciente y al injerto renal.

El objetivo de la presente publicación es realizar una revisión de la literatura, sobre la influencia del polimorfismo de los genes *CYP3A4/5* en el metabolismo de la droga inmunosupresora tacrolimus, en pacientes trasplantados renales, para ello se realizó una búsqueda de literatura usando los sitios NCBI PubMed y PharmGKB.org los términos de búsqueda utilizados fueron, enfermedad renal crónica, enfermedad renal de causa no tradicional, trasplante renal, inmunosupresión, farmacocinética, farmacogenética, citocromo p450, *CYP3A4*, *CYP3A5*, inhibidores de calcineurina, tacrolimus. Los resultados de la búsqueda se restringieron a publicaciones de los últimos cinco años, en idioma inglés, y español, inicialmente se encontró más de 1,600 artículos, incluyendo meta-análisis, revisiones sistemáticas, artículos originales, y reportes de casos.

Se restringió a 61 artículos, que llenaran los criterios de búsqueda a trasplante renal y su relación con *CYP3A4* y 5, además se eligieron los artículos más recientes dentro del rango de búsqueda.

Contenido

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) surge como resultado de diversas enfermedades que alteran la función y estructura del riñón de manera irreversible (Webster et al., 2017).

Se define como una disminución de la función renal caracterizada por una tasa de filtración glomerular (GFR) de menos de 60 mL/min por 1.73 m² y/o la alteración de uno o más marcadores renales, por ejemplo: la razón albumina/creatinina urinaria, sedimento urinario anormal, cambios histológicos o anomalías renales detectadas por imágenes de por lo menos tres meses de evolución, independientemente de la causa subyacente (Chen et al., 2019; Webster et al., 2017).

A menudo es poco reconocida por médicos de atención primaria y pacientes, es atribuida principalmente a diabetes, hipertensión y sobrepeso, pero también puede tener causas genéticas y ambientales.

El paso posterior al diagnóstico, es clasificarla según su estadio, determinando la GFR, lo cual se hace midiendo el aclaramiento urinario de inulina, un procedimiento muy preciso sin embargo costoso y complejo por lo que no se realiza de rutina, en su lugar se estima la GRF (eGFR) a través de ecuaciones que se han desarrollado para ese fin (Glasscock et al., 2017).

Hay dos ecuaciones que se usan de manera rutinaria, *Modification of diet in renal disease* [MDRD] y *Chronic kidney disease epidemiology collaboration* [CKD-EPI] que reemplazó a [MDRD], porque se considera mucho más precisa como predictor de riesgo clínico, ambas ecuaciones tienen corrección para efectos no renales, como edad, género y raza (Chen et al., 2019; Hill et al., 2016).

Se clasifica en cinco estadios, según las recomendaciones emitidas en las guías de la *Kidney Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (Hill et al., 2016).

La incidencia y prevalencia de la ERC varía alrededor del mundo, la prevalencia es reportada en 11% en los países con alto nivel adquisitivo, las variaciones en las tasas de prevalencia e incidencia están relacionadas con causas como clase social y etnicidad, entre los países con un bajo nivel adquisitivo se re-

porta más del 60% de riesgo de progresión de la ERC (Webster et al., 2017).

El mayor reto en el tratamiento de la ERC se basa en disminuir la progresión de la enfermedad hasta el estadio terminal. El tratamiento en los estadios tempranos se basa, en el control de las enfermedades subyacentes como diabetes e hipertensión, además de control del peso, y se recomienda dejar de fumar si fuera el caso y evitar el uso de analgésicos no esteroideos. Cuando la ERC progresa hasta estadio terminal las opciones de tratamiento van encaminadas al reemplazo de la función renal, hay al menos tres opciones diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal (Flagg, 2018).

En Guatemala se reporta una incidencia de ERC de alrededor de 5,000 casos anuales, siendo los departamentos con mayor prevalencia Santa Rosa, Guatemala, Petén y Jutiapa, y el grupo etario con más reportes es el comprendido entre los 20 y 59 años (Sam-Colop, 2020).

Durante los últimos 40 años se ha observado un aumento de casos de una falla renal severa entre individuos de comunidades agrícolas, en Centro América y Asia (Chapman et al., 2019). En El Salvador, Nicaragua y otros países de Centroamérica este incremento no se asocia a las causas tradicionales de ERC como hipertensión, diabetes y afecta en su mayoría a hombres que se dedican a la agricultura (Revez et al., 2018).

La que es considerada una pandemia es conocida como ERC de origen desconocido (ERCd), Nefropatía Mesoamericana, y/o ERC de etiología no tradicional (ERCnT) (Dally et al., 2018).

La ERNCnT se ha relacionado con exposición a calor extremo y deshidratación. En Guatemala en 2008 se tenía una tasa de ERC de 16 por 100,000 hombres, la prevalencia de ERCnT en trabajadores de caña de azúcar es desconocida. Un estudio de ERC documentó que uno de cada cinco pacientes en hemodiálisis tenía ERCnT (Butler-Dawson et al., 2018; Flood et al., 2020).

Trasplante renal

El trasplante de órgano sólido es un procedimiento rutinario para el tratamiento y manejo de enfermedades que afectan de forma terminal a órganos como riñón, corazón, hígado, páncreas y pulmón (Nemes et al., 2019).

El trasplante renal (TR) es la terapia de reemplazo de elección para pacientes con ERC terminal, ya que presenta ventajas económicas y clínicas sobre la diálisis peritoneal y la hemodiálisis (Snowsill et al., 2017).

Han pasado más de 60 años desde que se realizó el primer TR exitoso en gemelos idénticos en 1954, desde entonces se han logrado avances significativos en términos de técnicas quirúrgicas, tamizaje de tejidos, y cuidados al paciente, sin embargo el éxito fundamental en el trasplante de órganos radica en el uso de fármacos inmunosupresores que mantienen al sistema inmune en control y por tanto impiden la respuesta inmunológica previniendo el rechazo, prolongando la vida del injerto (Lim et al., 2017).

En Guatemala, aunque la Constitución Política garantiza el acceso a la salud universal para todos los ciudadanos, el tratamiento de la ERC esta dado principalmente por dos instituciones, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), a través de la Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (UNAERC), y de la Fundación para el Niño Enfermo Renal (FUNDANIER) (Flood et al., 2020).

FUNDANIER fue fundado en 2003, por Randall Lou Meda, siendo el primer centro especializado en tratar ERC en niños (Jennings et al., 2019).

El primer TR en Guatemala se realizó en 1982, en un hospital privado con el acompañamiento de un grupo de médicos de la Universidad Tulane de Estados Unidos; posteriormente en 1984 se llevó a cabo el primer TR en el IGSS, finalmente en 1993 se realizó el primer TR dentro del MSPAS el 12 de octubre de 1993 en el Hospital General San Juan de Dios, dentro del programa fundado en 1989 por Manuel Toledo Solares y en este mismo hospital se llevó a cabo el primer TR de fuente cadavérica el 1 de febrero de 1996 (Piedrasanta et al., 2017).

Tacrolimus

Tacrolimus (TAC) es un inhibidor de la calcineurina, prescrito generalmente junto con el ácido micofenólico (MPA) y corticosteroides, para prevenir el rechazo en receptores de trasplante de órgano sólido (Campagne et al., 2018). Químicamente es un macrólido, posee en su estructura un anillo de 23 miembros (Shrestha, 2017; Yu et al., 2018), su masa molecular es de 804 g/mol, fórmula molecular (Shrestha, 2017).

Fue aislado por primera vez de *Streptomyces tsukubaensis* en 1987 (Bentata, 2020; Kalt, 2017). Su uso fue aprobado en 1994 por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) como terapia inmunosupresora en trasplante hepático (Scalea et al., 2016). Debido a su excelente eficacia, TAC se ha extendido a la primera

línea de uso en trasplante de riñón, corazón, pulmón, intestino y médula ósea (Yu et al., 2018). Más del 90% de los trasplantados renales reciben TAC como terapia inmunosupresora de mantenimiento (Chen & Prasad, 2018; Nanga et al., 2019).

Ejerce su efecto inmunosupresor principalmente bloqueando a la enzima calcineurina fosfatasa (Malat & Culkin, 2016; Prytuła & van Gelder, 2019). Forma un complejo específico con la inmunofilina (FKBP-12) inhibiendo así la transcripción de diferentes genes para bloquear la interleucina 2 (IL-2), lo que conduce al fallo de la expansión clonal y la diferenciación del precursor de las células T citotóxicas (Shrestha, 2017). Además de frenar la diferenciación de linfocitos B (Oppenheimer Salinas et al., s.f.).

TAC es mal absorbido en el tracto gastrointestinal, tiene una bio-viabilidad en el rango de (4 a 93%), con una media de 25%, se une principalmente a los eritrocitos, donde alcanza una concentración de entre 15 y 35% mayor que las concentraciones encontradas en plasma, es por ello por lo que el monitoreo clínico de TAC se determina principalmente en sangre completa (Prytuła & van Gelder, 2019). Es metabolizado principalmente en el hígado y su principal ruta de excreción es el tracto biliar y las heces (Shrestha, 2017).

El más conocido de los efectos adversos relacionados a TAC es la nefrotoxicidad, que a pesar de ser menor que la presentada por ciclosporina, se considera una causa de daño crónico al injerto lo que es causa de falla del TR. La neurotoxicidad debida a TAC puede presentar desde síntomas leves como dolor de cabeza y temblores, hasta severos como convulsiones y delirio e incluso llegar al coma. Una complicación muy seria es la encefalopatía reversible (Prytuła & van Gelder, 2019). Además, se reportan complicaciones, cardiovasculares, gastrointestinales, alteraciones metabólicas, electrolíticas, e infecciosas, entre las que se puede destacar las infecciones por poliomavirus BK, citomegalovirus, virus de Epstein Barr y algunas malignidades (Shrestha, 2017).

La diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT), presenta un reto importante ya que es un efecto adverso, que pone en riesgo en la supervivencia del injerto (Zolota et al., 2018). Se relaciona con tasas altas de complicaciones cardiovascular, y una pobre prognosis para el paciente (Goldmannova et al., 2016).

La dosis inicial de tacrolimus es determinada convencionalmente en base al peso corporal del paciente y es ajustada de acuerdo con la concentración

en sangre. Se sabe que es metabolizado por los genes *CYP3A4* y *CYP3A5*, sin embargo, se ha identificado una amplia interindividualidad en la expresión y función del gen *CYP3A*. La expresión de *CYP3A5* es determinada en su mayoría por polimorfismos genéticos, solamente 33% de los caucásicos expresan *CYP3A5* (Yousef et al., 2016).

Monitoreo de tacrolimus

El monitoreo terapéutico de tacrolimus y de los cambios de dosis es guiado por la concentración del fármaco en sangre (Bartlett et al., 2019), esto es importante para asegurar una terapia adecuada e incrementar las posibilidades de éxito en el trasplante de órgano sólido, el protocolo de inmunosupresión para receptores de trasplante renal desarrollado por el Instituto Rogosin (afiliado al *New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical College*) inicia con una terapia de inducción, seguida por una terapia de mantenimiento con un nivel esperado en sangre de 8-10 ng/mL durante los tres primeros meses post-trasplante, seguida de una dosis de reducción hasta alcanzar niveles de 6-8 ng/mL hasta completar el primer año. Posteriormente la dosis de mantenimiento para lograr la reducción hasta niveles de 4-6 ng/mL. La detección de tacrolimus puede realizarse con una variedad de técnicas, las más aceptadas son la cromatografía líquida tándem masa espectrometría (LC-MS/MS) y el inmunoensayo (Kalt, 2017).

Citocromo P450

El término CYP se refiere a la hemoproteína que se caracteriza por tener un máximo pico de absorción a la longitud de onda de 450 nm (Manikandan & Nagini, 2017). El *CYP450*, es una superfamilia de enzimas localizadas en la membrana de la mitocondria o del retículo endoplásmico de células eucariotas. Existen 57 proteínas CYP en el genoma humano (Jarrar & Lee, 2019).

Juega un papel pivotal en la desintoxicación de xenobióticos, así como de diversos componentes endógenos como esteroides, grasas insaturadas, prostaglandinas y leucotrienos. Existen seis isoenzimas *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP3A5* que se consideran responsables del metabolismo del 90% de los fármacos (Ladda & Goralski, 2016).

Numerosos estudios han indicado que las variantes genéticas de los genes de *CYP4* causan variaciones interindividuales en el metabolismo y susceptibilidad a enfermedades (Jarrar & Lee, 2019).

El impacto de las enzimas del *CYP4* y su función en la farmacocinética de drogas administradas a pacientes con ERC se ha demostrado ampliamente en la literatura. La FDA publicó recientemente una guía dirigida a la industria farmacéutica sobre la importancia de estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal (Ladda & Goralski, 2016).

En el metabolismo de tacrolimus se encuentran involucradas principalmente las isoenzimas *CYP3A4* y *CYP3A5* de la sub-familia *CYP3A* (Tamashiro et al., 2017).

Sub-familia CYP3A

Está formada por cuatro genes, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*, *CYP4A3*, se encuentra localizado en el cromosoma 7q22.1. *CYP3A4* y *CYP3A5* se encuentran expresadas principalmente en el hígado de los adultos (Zhang et al., 2016).

Expresión de CYP3A4

Es la más abundante de las citocromo p 450 y metaboliza cerca del 50% de las drogas prescritas incluyendo benzodiazepinas, ciclosporina, antibióticos macrólido, opioides y algunas estatinas (Tornio & Backman, 2018) En humanos es expresado principalmente en el hígado e intestino delgado (Kotowski et al., 2019). El nombre *CYP3A4* se define como *CYP450*, familia 3, sub-familia A, Miembro 4 (Whirl-Carrillo et al., 2012).

Portadores de los alelos AA *CYP3A4**22/*22 y AG *CYP3A4**1/*22 pueden presentar metabolismo disminuido de tacrolimus, lo que se traduce en un incremento de la exposición a la droga, necesitando dosis más bajas para alcanzar niveles óptimos (Kuypers, 2018). Se ha demostrado que portadores de *CYP3A4**22, tienen concentraciones séricas más altas, ya durante la primera semana después del trasplante, presentando por lo tanto más concentraciones supratrapéuticas (Lloberas et al., 2017).

Portadores del alelo GG conocido también como *CYP3A4**1/*1 presentan metabolismo incrementado de tacrolimus, lo que tiene como consecuencia una disminución de la exposición a la droga, por lo que es necesario administrar dosis más elevadas para alcanzar niveles óptimos (Tamashiro et al., 2017).

Expresión de *CYP3A5*

Es expresado en el hígado, intestinos, próstata y riñones (Chen & Prasad, 2018). El nombre *CYP3A5* se define como *CYP450*, familia 3, sub-familia A, Miembro 5 (Whirl-Carrillo et al., 2012).

En base al genotipo de *CYP3A5* que los pacientes expresan estos se clasifican en tres grupos (Elens & Haufroid, 2017):

- Metabolizadores pobres (PM) portadores de *CYP3A5**3/3,
- Metabolizadores intermedios (IM) portadores de *CYP3A5**1/3,
- Metabolizadores extensivos (EM) portadores de *CYP3A5**1/1

Los portadores del genotipo homocigoto *3/*3 son clasificados como no expresores de *CYP3A5*, este es el genotipo más frecuente en las poblaciones a excepción de los afroamericanos, que se clasifican como expresores. Los portadores de una o dos copias del alelo salvaje (*1/*1 o *1/*3) son clasificados como expresores de *CYP3A5* lo cual incrementa su capacidad de depuración de tacrolimus, estos pacientes requieren entre 1.5 y 2.0 veces más dosis de tacrolimus en comparación a la dosis usual administrada para alcanzar concentraciones terapéuticas en sangre (Asempta et al., 2018; Chen & Prasad, 2018; Hu et al., 2018).

El genotipo expresor se asocia con riesgo de rechazo agudo, además con un riesgo de nefrotoxicidad crónica, sin embargo, no se relaciona con el riesgo de nefrotoxicidad aguda de tacrolimus (Rojas et al., 2015).

Efecto combinado de *CYP3A4* y *CYP3A5*

Diversas publicaciones prueban el valor de determinar los polimorfismos de *CYP3A4/5* para dosificar de manera personalizada a los pacientes con trasplante renal. Este valor se traduce en alcanzar niveles adecuados más rápido dentro de un rango seguro, que permita disminuir el riesgo de rechazo, pero que también permita evitar infecciones oportunistas por una sobre dosificación que bloquee importantemente el sistema inmune.

La combinación de los genotipos *CYP3A4* y *CYP3A5*, de los trasplantados renales tiene una mayor influencia en la dosis requerida de tacrolimus para alcanzar el nivel óptimo (Lloberas et al., 2017).

El alelo *CYP3A4**22 ha sido asociado al alelo *CYP3A5**3, en la farmacocinética de TAC y podría

ser útil valerse de esta relación para ajustar la dosis post-trasplante (Woillard et al., 2017).

Genotipaje de *CYP3A4* y *CYP3A5*

Las herramientas usadas para genotipificar los alelos de *CYP3A4/5*, se han desarrollado a partir de técnicas de biología molecular que consisten en la extracción de sangre completa, para realizar extracción y purificación de material genético ADN, y posteriormente realizar la tipificación por reacción en cadena a la polimerasa (PCR) según el protocolo de cada técnica (Hu et al., 2018; Tribut et al., 2002).

En la actualidad se utiliza con frecuencia las siguientes técnicas: *Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* (PCR-RFLP), *Quantitative polymerase chain reaction* (qPCR) también conocida como PCR en tiempo real o (RT-PCR) y *Next generation sequencing* (NGS) (Htun et al., 2018).

Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism PCR-RFLP

Esta técnica consiste en la extracción y purificación de ADN, con el producto obtenido se realiza un PCR y posteriormente se revela con electroforesis en gel de agarosa, el producto obtenido de esta reacción se somete a un proceso de digestión por varias horas utilizando enzimas de restricción, los fragmentos obtenidos se identifican por electroforesis, se deben utilizar controles en todas las reacciones (Sałagacka-Kubiak et al., 2019).

Quantitative polymerase chain reaction qPCR o RT-PCR

La *quantitative polymerase chain reaction*, se inicia con la extracción y purificación de ADN de linfocitos en sangre periférica, el análisis de genotipos se lleva a cabo por discriminación alélica usando sondas TaqMan, la fluorescencia emitida por cada muestra es cuantificada utilizando un instrumento de PCR en tiempo real (Torres Espíndola et al., 2020).

Next generation sequencing NGS

La técnica de NGS conocida en español como secuenciación de nueva generación, consiste en la

extracción y purificación de ADN, preparación de librerías a través de varias reacciones de PCR, estas librerías son secuenciadas usando un analizador genómico, finalmente el alineamiento de los fragmentos secuenciados se realiza por técnicas bioinformáticas (Ang et al., 2018).

Conclusión

Con base en la revisión de literatura realizada se puede concluir que implementar el genotipaje rutinario de *CYP3A4/5* a los pacientes previo al trasplante renal, permitirá optimizar la terapia inmunosupresora con tacrolimus, dando al paciente la oportunidad de acceder a un tratamiento personalizado más seguro y eficiente, que es sin duda uno de los objetivos de la farmacogenética, lo que a su vez permitiría descargar a los sistemas de salud de gastos extra en dosis de medicamentos no requeridas y manejo de infecciones, o intoxicaciones por tacrolimus y días extra de hospitalización.

Por lo tanto la genotipificación de los alelos de los genes *CYP3A5* y *CYP3A4*, representa un valor agregado de gran importancia para los pacientes trasplantados y para los candidatos a trasplante, así como para los médicos trasplantólogos, ya que de esta manera se puede administrar una dosis de tacrolimus personalizada a cada paciente, esto evitaría exponer al paciente a dosis supra-óptimas de tacrolimus y arriesgarlo a toxicidad por el fármaco, o a infecciones asociadas a la inmunosupresión en el trasplante en el extremo opuesto administrar una dosis sub-óptima, lo pone en riesgo de rechazar el injerto.

El uso de la farmacogenética en la dosificación de drogas como tacrolimus, representa disminuir los costos de inmunosupresión y disminución de riesgos para el paciente trasplantado, al administrar la dosis óptima, en el momento adecuado al paciente adecuado. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que indique que con esto se lograría disminuir la tasa de rechazo del injerto.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento:
Todos los autores.

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.1040>

Referencias

- Ang, G. Y., Yu, C. Y., Johari James, R., Ahmad, A., Abdul Rahman, T., Mohd Nor, F., Shaari, S. A., Ismail, A. I., Teh, L. K., & Salleh, M. Z. (2018). A study on the genetic polymorphisms of *CYP3A5* among the Orang Asli in Malaysia using a next generation sequencing platform. *Annals of Human Biology*, 45(2), 166-169. <https://doi.org/10.1080/03014460.2018.1440004>
- Asempa, T. E., Rebellato, L. M., Hudson, S., Briley, K., & Maldonado, A. Q. (2018). Impact of *CYP3A5* genomic variances on clinical outcomes among African American kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 32(1). <https://doi.org/10.1111/ctr.13162>
- Bartlett, F. E., Carthon, C. E., Hagopian, J. C., Horwedel, T. A., January, S. E., & Malone, A. (2019). Tacrolimus concentration-to-dose ratios in kidney transplant recipients and relationship to clinical outcomes. *Pharmacotherapy*, 39(8), 827-836. <https://doi.org/10.1002/phar.2300>
- Bentata, Y. (2020). Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artificial Organs*, 44(2), 140-152. <https://doi.org/10.1111/aor.13551>
- Butler-Dawson, J., Krisher, L., Asensio, C., Cruz, A., Tenney, L., Weitzenkamp, D., Dally, M., Asturias, E. J., & Newman, L. S. (2018). Risk factors for declines in kidney function in sugarcane workers in Guatemala. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60(6), 548-558. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001284>
- Campagne, O., Mager, D. E., Brazeau, D., Venuto, R. C., & Tornatore, K. M. (2018). Tacrolimus population pharmacokinetics and multiple *CYP3A5* genotypes in black and white renal transplant recipients. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(9), 1184-1195. <https://doi.org/10.1002/jcph.1118>

- Campos-Salazar, A. B., Dalla Vecchia Genvigir, F., Felipe, C. R., Tedesco-Silva, H., Medina-Pestana, J., Monteiro, G. V., De Gouveia Basso, R., Cerda, A., Hirata, M. H., & Hirata, R. D. C. (2018). Polymorphisms in mTOR and calcineurin signaling pathways are associated with long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, Article 1296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01296>.
- Chapman, E., Haby, M. M., Illanes, E., Sanchez-Viamonte, J., Elias, V., & Reveiz, L. (2019). Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: A systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *43*, Article e35. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2019.35>
- Chen, L., & Prasad, G. V. R. (2018). *CYP3A5* polymorphisms in renal transplant recipients: Influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *11*, 23-33. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107710>.
- Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *Journal of the American Medical Association*, *322*(13), 1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- Dally, M., Butler-Dawson, J., Krisher, L., Monaghan, A., Weitzenkamp, D., Sorensen, C., Johnson, R. J., Carlton, E. J., Asensio, C., Tenney, L., & Newman, L. S. (2018). The impact of heat and impaired kidney function on productivity of Guatemalan sugarcane workers. *ONE*, *13*(10), Article e0205181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205181>
- Damon, C., Luck, M., Toullec, L., Etienne, I., Buchler, M., Hurault de Ligny, B., Choukroun, G., Thierry, A., Vigneau, C., Moulin, B., Heng, A.-E., Subra, J.-F., Legendre, C., Monnot, A., Yartseva, A., Bateson, M., Laurent-Puig, P., Anglicheau, D., Beaune, P., ... Pallet, N. (2017). Predictive modeling of tacrolimus dose requirement based on high-throughput genetic screening. *American Journal of Transplantation*, *17*(4), 1008-1019. <https://doi.org/10.1111/ajt.14040>.
- Deininger, K. M., Vu, A., Page, R. L., Ambardekar, A. V., Lindenfeld, J. A., & Aquilante, C. L. (2016). *CYP3A* pharmacogenetics and tacrolimus disposition in adult heart transplant recipients. *Clinical Transplantation*, *30*(9), 1074-1081. <https://doi.org/10.1111/ctr.12790>.
- Elens, L., & Haufroid, V. (2017). Genotype-based tacrolimus dosing guidelines: With or without *CYP3A4*22*? *Pharmacogenomics*, *18*(16), 1473-1480. <https://doi.org/10.2217/2017-0131>.
- Flagg, A. J. (2018). Chronic renal therapy. *Nursing Clinics of North America*, *53*(4), 511-519. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.07.002>
- Flood, D., Wilcox, K., Ferro, A. A., Mendoza Montano, C., Barnoya, J., Garcia, P., Lou-Meda, R., Rohloff, P., & Chary, A. (2020). Challenges in the provision of kidney care at the largest public nephrology center in Guatemala: A qualitative study with health professionals. *BMC Nephrology*, *21*(71). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01732-w>
- Genvigir, F. D. V., Salgado, P. C., Felipe, C. R., Luo, E. Y. F., Alves, C., Cerda, A., Tedesco-Silva, H., Medina-Pestana, J. O., Oliveira, N., Rodrigues, A. C., Doi, S. Q., Hirata, M. H., & Hirata, R. D. C. (2016). Influence of the *CYP3A4/5* genetic score and *ABCB1* polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, *26*(10), 462-472. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000237>.
- Glasscock, R. J., Warnock, D. G., & Delanaye, P. (2017). The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls. *Nature Reviews Nephrology*, *13*(2), 104-114. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>
- Goldmannova, D., Karasek, D., Krystynik, O., & Zadrzil, J. (2016). New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomedical Papers*, *160*(2), 195-200. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.005>
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*, *11*(7), Article e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Hu, R., Barratt, D. T., Coller, J. K., Sallustio, B. C., & Somogyi, A. A. (2018). *CYP3A5*3* and *ABCB1 61A>G* significantly influence dose-adjusted trough blood tacrolimus concentrations in the first three months post-kidney transplantation.

- Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 123(3), 320-326. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13016>.
- Htun, Y. Y., Swe, H. K., & Saw, T. M. (2018). CYP3A5*3 Genetic polymorphism and tacrolimus concentration in Myanmar renal transplant patients. *Transplantation Proceedings*, 50, 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.032>
- in't Veld, A. E., Grievink, H. W., Saghari, M., Stuurman, F. E., de Kam, M. L., de Vries, A. P. J., de Winter, B. C. M. de, Burggraaf, J., Cohen, A. F., & Moerland, M. (2019). Immunomonitoring of tacrolimus in healthy volunteers: The first step from PK- to PD-based therapeutic drug monitoring? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms20194710>.
- Jarrar, Y. B., & Lee, S. J. (2019). Molecular functionality of cytochrome P450 4 (CYP4) genetic polymorphisms and their clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4274. <https://doi.org/10.3390/ijms20174274>
- Jasiak, N. M., & Park, J. M. (2016). Immunosuppression in solid-organ transplantation essentials and practical tips. *Critical Care Nursing Quarterly*, 39(3), 227-240. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000117>.
- Jennings, W. C., Lou-Meda, R., Mushtaq, N., Mallios, A., Méndez-Soveranis, S., Sosa Tejada, R. E., Lucas, J. F., & Gradman, W. S. (2019). Creating arteriovenous fistulas for children in Guatemala. *Journal of Vascular Surgery*, 70(5), 1635-1641. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.022>
- Kalt, D. A. (2017). Tacrolimus: A review of laboratory detection methods and indications for use. *Laboratory Medicine*, 48(4), Article e62-e65. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx056>.
- Kotowski, M. J., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Tejchman, K., Dziewanowski, K., Ostrowski, M., Czerny, B., Grześkowiak, E., Machaliński, B., & Sieńko, J. (2019). Effect of multidrug-resistant 1 (MDR1) and CYP3A4*1B polymorphisms on cyclosporine-based immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Annals of Transplantation*, 24, 108-114. <https://doi.org/10.12659/aot.914683>.
- Kuypers, D. R. (2018). What do we know about tacrolimus pharmacogenetics in transplant recipients? *Pharmacogenomics*, 19(7), 593-597. <https://doi.org/10.2217/2018-0035>.
- Ladda, M. A., & Goralski, K. B. (2016). The effects of CKD on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23(2), 67-75. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.10.002>
- Li, M., Xu, M., Liu, W., & Gao, X. (2018). Effect of CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on the clinical efficacy of tacrolimus in the treatment of nephrotic syndrome. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 19(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0202-9>.
- Lim, M. A., Kohli, J., & Bloom, R. D. (2017). Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplantation Reviews*, 31(1), 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.10.006>.
- Lloberas, N., Elens, L., Llaudó, I., Padullés, A., Van Gelder, T., Hesselink, D. A., Colom, H., Andreu, F., Torras, J., Bestard, O., Cruzado, J. M., Gil-Vernet, S., Van Schaik, R., & Grinyó, J. M. (2017). The combination of CYP3A4*22 and CYP3A5*3 single-nucleotide polymorphisms determine tacrolimus dose requirement after kidney transplantation. *Pharmacogenetics and Genomics*, 27(9), 313-322. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000296>.
- Manikandan, P., & Nagini, S. (2017). Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: A review. *Current Drug Targets*, 19(1), 38-54. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>
- Malat, G., & Culkin, C. (2016). The ABCs of immunosuppression: A primer for primary care physicians. *Medical Clinics of North America*, 100(3), 505-518. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.01.003>
- Nanga, T. M., Doan, T. T. P., Marquet, P., & Musuamba, F. T. (2019). Toward a robust tool for pharmacokinetic-based personalization of treatment with tacrolimus in solid organ transplantation: A model-based meta-analysis approach. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(12), 2793-2823. <https://doi.org/10.1111/bcp.14110>.

- Nemes, B., Szederkényi, E., Nagy, K. K., Hartyánszky, I., Ablonczy, L., Vámos, F. R., Mihály, S., & Máthé, Z. (2019). A summary of transplantation activity in Hungary. *Transplantation Proceedings*, *51*(4), 1202-1208. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.006>.
- Oppenheimer Salinas, F., Pascual Santos, J., & Pallardó Mateu, L. (s.f). Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al Día*. Recuperado el 25 de junio de 2020 <https://www.nefrologiaaldia.org/es>.
- Piedrasanta, J., Galindo, F., Gómez, D., & Sapón, B. (2017). Trasplante renal como opción terapéutica en Guatemala. *Revista de la Asociación de Medicina Interna de Guatemala*, *21*, 33-38.
- Prytuła, A., & van Gelder, T. (2019). Clinical aspects of tacrolimus use in paediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*, *34*(1), 31-43. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3892-8>
- Revez, L., Pinzón-Flórez, C., Glujovsky, D., Elias, V., & Ordunez, P. (2018). Establecimiento de prioridades de investigación en la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en Centroamérica. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *42*, Article e13. <https://doi.org/10.26633/rp.2018.13>
- Rojas, L., Neumann, I., Herrero, M. J., Bosó, V., Reig, J., Poveda, J. L., Megías, J., Bea, S., & Aliño, S. F. (2015). Effect of *CYP3A5**3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics Journal*, *15*(1), 38-48. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.38>
- Sałażacka-Kubiak, A., Żebrowska-Nawrocka, M., Jeleń, A., Mirowski, M., & Balcerzak, E. (2019). *CYP2C19**2 Polymorphism in Polish Peptic Ulcer Patients. *Pharmacological Reports*, *71*(2), 272-75. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.011>.
- Sam-Colop, B. (2020). Prevalencia y mortalidad de Enfermedad Renal Crónica en Guatemala (2008-2018). *Ciencia, Tecnología y Salud*, *7*(1), 112-123. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v7i1.881>
- Scalea, J. R., Levi, S. T., Ally, W., & Brayman, K. L. (2016). Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants. *Expert Review of Clinical Immunology*, *12*(3), 333-342. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1123093>.
- Shrestha, B. M. (2017). Two decades of tacrolimus in renal transplant: Basic science and clinical evidence. *Experimental and Clinical Transplantation*, *15*(1). <https://doi.org/10.6002/ect.2016.0157>.
- Snowsill, T. M., Moore, J., Mota, R. E. M., Peters, J. L., Jones-Hughes, T. L., Huxley, N. J., Coelho, H. F., Haasova, M., Cooper, C., Lowe, J. A., Varley-Campbell, J. L., Crathorne, L., Allwood, M. J., & Anderson, R. (2017). Immunosuppressive agents in adult kidney transplantation in the National Health Service: A model-based economic evaluation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *32*(7), 1251-1259. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx074>.
- Tamashiro, E. Y., Felipe, C. R., Genvigir, F. D. V., Rodrigues, A. C., Campos, A. B., Hirata, R. D. C., Tedesco-Silva, H., & Medina-Pestana, J. O. (2017). Influence of *CYP3A4* and *CYP3A5* polymorphisms on tacrolimus and sirolimus exposure in stable kidney transplant recipients. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, *32*(2), 89-95. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2016-003>.
- Thishya, K., Vattam, K. K., Naushad, S. M., Raju, S. B., & Kutala, V. K. (2018). Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation. *ONE*, *13*(4), Article e0191921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191921>.
- Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in pharmacogenetics: An update. *Advances in Pharmacology*, *83*, 3-32. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>
- Torres Espindola, L. M., Rojo-Serrato, D., Álvaro-Heredia, A., Castillejos López, M. de J., de Uña-Flores, A., Pérez-García, M., Zapata-Tarres, M., Cárdenas-Cardos, R., Granados, J., Chávez-Pacheco, J. L., Salinas-Lara, C., de Arellano, I. T.-R., & Aquino-Gálvez, A. (2020). Analysis of CYP450 Gene Allelic Variants Can Predict Ifosfamide Toxicity in Mexican Paediatric Patients». *Biomarkers*, *25*(4), 331-40. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1754913>.
- Tribut, O., Lessard, Y., Reymann, J.-M., Allain, H., & Bentué-Ferrer, D. (2002). Pharmacogenomics. *Medical Science Monitor*, *8*(7), RA152-163.

- Vanichanan, J., Udomkarnjananun, S., Avihingsanon, Y., & Jutivorakool, K. (2018). Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Research and Clinical Practice*, 37(4), 323-337. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0063>.
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *Lancet*, 389(10075), 1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414-417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
- Woillard, J. B., Chouchana, L., Picard, N., & Lorient, M. A. (2017). Pharmacogenetics of immunosuppressants: State of the art and clinical implementation recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie*, 72(2), 285-299. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.016>
- Yousef, A. M., Qosa, H., Bulatova, N. R., Abuhaliema, A., Almadhoun, H., Khayyat, G., & Olemat, M. (2016). Effects of genetic polymorphism in *CYP3A4* and *CYP3A5* genes on tacrolimus dose among kidney transplant recipients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 10(3), 156-163.
- Yu, M., Liu, M., Zhang, W., & Ming, Y. (2018). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Current Drug Metabolism*, 19(6), 513-522. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>.
- Zhang, H. F., Wang, H. H., Gao, N., Wei, J. Y., Tian, X., Zhao, Y., Fang, Y., Zhou, J., Wen, Q., Gao, J., Zhang, Y. J., Qian, X. H., & Qiao, H. L. (2016). Physiological content and intrinsic activities of 10 cytochrome P450 isoforms in human normal liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 358(1), 83-93. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233635>
- Zolota, A., Miserlis, G., Solonaki, F., Tranda, A., Antoniadis, N., Imvrios, G., & Fouzas, I. (2018). New-onset diabetes after transplantation: Comparison between a cyclosporine-based and a tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplantation Proceedings*, 50(10), 3386-3391. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.037>.

Identificación del fenotipo de inestabilidad microsatelital en carcinoma colorrectal mediante el análisis de la expresión de proteínas reparadoras del ADN: Revisión narrativa

Identification of microsatellite instability phenotype in colorectal carcinoma through expression analysis of DNA mismatch repair proteins: Narrative review

Orlando Rodas Pernillo *^{1,2}, Edith Oregón*³

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos ²Departamento de Laboratorios Clínicos, Sección de Patología, Hospital Roosevelt, ³Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de las Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México

*Autor al que se dirige la correspondencia: kescobarcastro@gmail.com

Recibido: 26 de junio 2020 / Revisión: 23 de marzo 2021 / Aceptado: 06 de julio 2021

Resumen

El carcinoma colorrectal (CCR) es de las primeras causas de mortalidad del mundo, presentando Guatemala una incidencia anual de 7.4/millón de habitantes. El síndrome de Lynch se caracteriza clínicamente por un inicio temprano del CCR con lesiones causadas por alteraciones en genes que codifican proteínas reparadoras. Los microsatélites son regiones del ADN con una unidad repetitiva de uno o más nucleótidos y son susceptibles a errores durante la replicación de ADN de los enterocitos. Existe un sistema de reparación que corrige estos errores. Cuando las proteínas reparadoras de este sistema están mutadas o ausentes, dichos errores del ADN persisten. Estas proteínas reparadoras se expresan en el núcleo de las células colónicas normales y son detectables utilizando estudios de inmunohistoquímica (IHQ). Los genes *MLH1* y *MSH2* pueden encontrarse mutados en el 90% de los casos de cáncer colorrectal y el resto corresponde a *MSH6* y *PMS2*. Esta vía oncogénica se caracteriza por alteración del sistema de reparación de errores durante la replicación del ADN, controlado por los genes MMR (*mismatch repair*), principalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Se realizó una revisión extensa de la literatura en PubMed, Springer y JAMA, usando las palabras clave: fenotipo de CCR, Síndrome de Lynch e inestabilidad microsatelital, detectándose 55 artículos. El objetivo de esta revisión es describir la importancia de la identificación del fenotipo del CCR por medios de IHQ y de pruebas moleculares para el eficaz tratamiento con inmunoterapia anti-PD1/PD-L1.

Keywords: Cáncer de Colon; *MLH1*; *MSH2*; *MSH6*; *PMS2*; Síndrome de Lynch

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of mortality in the world. In Guatemala it is an important cause of morbidity (7.4 per million inhabitants). Lynch syndrome is clinically characterized by an early onset of nonpolyposis colorectal carcinoma, with multiple lesions and neoplasms. The syndrome is caused by mutations in genes encoding DNA mismatch repair proteins. The microsatellites are regions of the DNA that repeat between one or more nucleotides and are susceptible to errors during replication, these are corrected by a repair system, when genes are mutated, the errors persist. The genes encoding repair proteins are expressed in the nuclei of normal colonic cells which can be observed using immunohistochemical studies. The *MLH1*, *MSH2* genes are found to be mutated in 90 % of the cases and the rest corresponds to the *MSH6* and *PMS2* genes. This oncogenic pathway characteristically consists of an alteration in the DNA repair system that is controlled by mismatch repair genes (MMR). An extensive research was conducted on PubMed, Springer and JAMA, using the keyword: CRC phenotype, Lynch syndrome and microsatellite instability, 55 articles were found. This review to aims objective is to understand the mechanisms of nonpolyposis colorectal cancer and the importance of identifying patients with a mutant phenotype as a predictive factor for the efficacy of the anti-PD1/PDL1 immunotherapy and for prognosis.

Palabras claves: Colon Cancer; *MLH1*; *MSH2*; *MSH6*; *PMS2*



Introducción

La incidencia del Carcinoma Colorrectal (CCR) varía en función de la edad, apreciándose un incremento notorio en las tasas de incidencia a partir de los 50 años (Burbano Luna et al., 2016). La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los 5 años de diagnosticado el CCR se sitúa dentro de la media de supervivencia de los países europeos que es de 49.5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto). Esta supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. La etiología del CCR es heterogénea (Deen et al., 2016; Navarro et al., 2012).

Se han descrito factores ambientales y genéticos relacionados con la aparición del CCR (Burbano Luna et al, 2016). Los estudios genéticos tienen alta sensibilidad y especificidad y son una opción válida para la detección del fenotipo mutador de síndrome de Lynch que es un desorden autosómico dominante caracterizado clínicamente por un inicio temprano del CCR con lesiones múltiples y neoplasias de otras localizaciones como endometrio, estómago, intestino delgado, riñón, ovario y piel y está causado por alteraciones en los genes que originan las proteínas reparadoras. Aunque la historia familiar y las características clínicas pueden sugerir cáncer hereditario no polipósico, la identificación del factor de riesgo hereditario no se realiza en un gran número de familias. Por lo anterior, se recomienda el estudio de inestabilidad microsatelital de rutina, mediante la técnica de IHQ que ha demostrado ser altamente sensible para la detección de inestabilidad microsatelital, y que, además, es más económico que los estudios moleculares ya que busca la pérdida de expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (Burbano Luna et al, 2016).

El tamizaje mediante IHQ puede reducir la mortalidad en pacientes con diferentes fenotipos de inestabilidad de microsatélites, lográndose identificar el síndrome de Lynch tras el estudio germinal. Además se pueden detectar diferentes fenotipos de inestabilidad de microsatélites diferentes a Síndrome de Lynch, dado que algunos fenotipos pueden presentar respuesta frente a medicamentos específicos como el 5-fluorouracilo (Burbano Luna et al., 2016). Adicionalmente, puede reducir su incidencia mediante la prevención de nuevas ocurrencias ya que se pueden detectar tempranamente pólipos pre cancerosos (Deen et al., 2016) y favorecer el seguimiento de casos presintomáticos en aquellos portadores de alteración genética mediante los estudios familiares.

El objetivo de esta revisión es describir la importancia de la identificación del fenotipo del CCR por medios de IHQ y pruebas moleculares para su tratamiento y evaluación pronóstica. Para ello, se realizó una revisión extensa de la literatura en las bases de datos de PubMed, Springer, Scopus y JAMA, usándose como criterios de inclusión el estudio del fenotipo de CCR y detectándose 55 artículos no mayores a 5 años de búsqueda (a los cuales se tuvo acceso gratuito o pagado a 47 de ellos) que fueron revisados y analizados en esta revisión.

Contenido

Formas heredofamiliares y esporádicas de CCR

Dentro de los cuadros heredables del CCR se encuentran dos formas: los pacientes con síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico y los pacientes con síndrome polipósico. Se han descrito cinco formas heredofamiliares de CCR. Las cinco formas son las asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis adenomatosa familiar, la forma asociada al gen *MUTYH* (que sintetiza la MufY DNA Glycosylase), síndrome de Lynch y el CCR familiar. Con respecto a la patogénesis se observan tres mecanismos patogénicos; la inestabilidad microsatélite, inestabilidad cromosómica y el fenotipo metilador de islas CpG (Castells et al., 2009).

En la forma polipósica familiar, el defecto molecular es la vía APC/WNT con el gen diana *APC*, de transmisión autosómica dominante, sin localización predominante para el CCR, con histología tubulovelloso y adenocarcinoma típico. La forma de poliposis adenomatosa familiar, causada por alteraciones en el gen *MUTYH*, con transmisión recesiva, histológicamente se manifiesta como adenoma aserrado sésil y adenocarcinomas mucinosos, sin localización predominante.

La forma del CCR hereditario no polipósico, con alteración en los genes de la reparación del ADN *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* y *PMS2* y transmisión autosómica dominante, se localiza predominantemente en el colon derecho, presentando histología de adenoma serrado sésil y adenocarcinoma mucinoso (Battaglin et al., 2018).

El cáncer de colon esporádico, con defecto molecular Via APC/WNT, sin transmisión hereditaria, es decir, alteraciones somáticas en el tejido afectado, que se localiza en el lado izquierdo, presenta histología

tubular, vellosa y adenocarcinoma típico. El cáncer de colon esporádico, con reparación de errores en el apareamiento del ADN de genes *MSH2*, *MLH1*, sin transmisión, los cuales se localizan en el colon derecho y presentan histología de adenoma serrado sésil y adenocarcinoma mucinoso.

Se estableció una clasificación (en 2015 por Guinney et al.) en el cual destacan cuatro subtipos moleculares:

Consenso molecular subtipo 1 (CMS1), el cual mostró inestabilidad de microsatélites (IMS+), fenotipo hipermutado (MICpG-H) y mutaciones en *BRAF*.

El subtipo inmune de IMS (CMS2) se caracterizó por una expresión aumentada de genes asociados con infiltrados inmunes y fuerte activación de las vías de evasión inmune. Estos tumores se presentaron comúnmente en el lado izquierdo. Los pacientes tuvieron mejores tasas de supervivencia después de la recaída en comparación con CMS1.

Consenso molecular subtipo 3 (CMS3), la mayoría de estos tumores presentan una mezcla de inestabilidad cromosómica y de microsatélites, principalmente MICpG-L y tuvieron baja frecuencia de alteraciones en el número de copias. Las mutaciones en *KRAS* fueron comunes.

Consenso subtipo molecular 4 (CMS4), el 23% de la cohorte clasificó en este subtipo mesenquimal, caracterizado por prominente actividad del factor de crecimiento transformante- β , invasión estromal y angiogénesis. Tuvo alta frecuencia de ganancias y pérdidas en el número de copias en distintos cromosomas. Los tumores tienden a ser diagnosticados en una etapa posterior y muestran la mayor recaída y la menor supervivencia global (Alhilfi et al., 2019).

Patogénesis de CCR

Las vías principales de carcinogénesis son inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites y la vía serrada o fenotipo metilador. Este último se refiere a la modificación del ADN causadas por la metiltransferasa de ADN y resulta en la adición covalente del grupo metilo ($-\text{CH}_3$) al carbono 5 de la citosina de CpG en la región promotora del gen.

Con respecto a las alteraciones genéticas, la mayoría (90%) de los CCR esporádicos presenta activación de determinados oncogenes (*KRAS*) e inhibición de genes supresores (*DCC*, *APC*, *TP53*). Los tumores originados por esta asociación de alteraciones, denominada vía supresora, muestran entre sus características

presentar inestabilidad cromosómica. Los tumores con inestabilidad cromosómica presentan con frecuencia alteraciones del cariotipo, con ganancias y pérdidas cromosómicas, así como translocaciones. De la misma forma, las pérdidas alélicas son relativamente frecuentes, presentando un desequilibrio alélico a nivel de múltiples loci. El factor presumiblemente iniciador de esta vía sería la pérdida de un gen supresor como es el gen *APC*.

Existe una segunda vía oncogénica caracterizada por la alteración del sistema de reparación de errores durante la replicación del ADN, controlado por los genes MMR, principalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Los tumores desarrollados por esta vía presentan alteraciones en el número de repeticiones de los microsatélites al comparar tejido tumoral con tejido sano del mismo paciente. Los tumores esporádicos MMR+ se originan debido a inactivación por hipermetilación del promotor del gen *MLH1*. En estos casos siempre se observa pérdida de expresión inmunohistoquímica de *MLH1* (Payá Romá et al., 2006; Perea et al., 2011).

Para denominarlos se han aplicado en la literatura diversos términos como tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS+), tumores con alteración de la vía reparadora (MMR+), tumores con fenotipo RER+ (*replication errors*) o tumores con fenotipo mutador. Los tumores MMR+ presentan un mejor pronóstico que los tumores sin alteración de la vía reparadora. Además, no se benefician de los tratamientos quimioterápicos basados en terapias con 5-fluorouracilo. La gran mayoría de tumores con IMS (83% aproximadamente) son esporádicos, el 17% restante se desarrolla en pacientes con CCR hereditario no polipósico (CCHNP) o síndrome de Lynch.

Se considera que los tumores con inestabilidad cromosómica y aquellos que presentan inestabilidad microsatelital serían mutuamente excluyentes (Payá Romá et al., 2006; Perea et al., 2011).

Síndrome de Lynch en CCR

En 1913 el patólogo Aldred Warthin informó sobre cuatro familias con antecedentes sorprendentes de cáncer multigeneracional que se determinaron a partir de una revisión de los registros médicos de los pacientes tratados en la Universidad de Michigan (Lynch et al., 2009). En 1966, Henry Lynch informó sobre dos familias numerosas de Nebraska y Michigan, con un espectro similar de cánceres colorrectales asociado a tumores de endometrio y de estómago, y los

diagnosticó como "síndrome de cáncer familiar". Posteriormente, se cambió su nombre a CCR hereditario no asociado a poliposis, para diferenciarlo de otra entidad previamente conocida como poliposis adenomatosa familiar, la cual es un síndrome hereditario por mutación del gen *APC* (Lynch et al., 2009; Ortiz et al., 2016). En la actualidad, se utiliza el nombre de síndrome de Lynch solo cuando se trata de la manifestación clínica de la mutación genética confirmada de alguno de los genes reparadores del ADN o pérdida de expresión del gen *MSH2* por delección en el gen *EpCAM* (Giardiello et al., 2014).

El síndrome de Lynch se caracteriza clínicamente con un inicio temprano de CCR, con lesiones múltiples y neoplasias de otras localizaciones como endometrio, estómago, intestino delgado, riñón, ovario y piel. Tiene su origen en mutaciones de genes que codifican enzimas que reparan los errores del ADN en el proceso de replicación. Desde el punto de vista conceptual, hay tres estrategias posibles para identificar a los pacientes con este síndrome: (a) la utilización de criterios clínicos; (b) el empleo de técnicas moleculares como la inestabilidad de microsatélites (IMS) e IHQ; y, (c) la combinación de ambas. Uno de los principales retos en la práctica clínica es la identificación de los individuos portadores de alteración en los genes reparadores del ADN, con el fin de favorecer la prevención del CCR a través de oportunas medidas de consejo genético (Vasen et al., 2013).

IHQ y patología molecular para el tamizaje de Síndrome de Lynch

El enfoque para el tamizaje del síndrome de Lynch se basa en estudios de IHQ para determinar la ausencia de expresión de MLH1 y al resultar comprobada la metilación en forma indirecta por medio de IHQ, se realicen pruebas de patología molecular para comprobar la hipermetilación que desencadenó la ausencia de expresión de MLH1. Este es el enfoque actual, sin embargo, un estudio basado en 1011 casos de CCR fueron tamizados para enfermedad de Lynch tanto con *MLH1* por IHQ y para *BRAF* y se determinó que un tamizaje para *MLH1* por IHQ fue suficiente para disminuir la necesidad de realizar estudios de patología molecular en 12.7% (Adar et al., 2017).

Los estudios de inmunohistoquímica deben realizarse sobre tejido fijado en formol al 10% e incluido en parafina. Para su interpretación diagnóstica deben incluirse controles internos positivos (estroma, linfocitos), que son importantes para poder determinar que la ausencia de expresión en un tumor no es debida a un problema de la técnica de inmunohistoquímica. Un caso se considera con pérdida de expresión cuando no se observa inmunotinción en ninguna célula neoplásica. Frecuentemente la tinción obtenida es heterogénea. Por ello, siempre se debe valorar la pérdida de expresión en un campo de gran aumento que disponga de controles internos positivos (Payá Romá et al., 2006; Perea et al., 2011).

Definición de microsatélites y mecanismos de corrección

Los microsatélites esta definidos como regiones del ADN con una unidad repetitiva de uno o más nucleótidos que son susceptibles a errores durante la replicación. Estos errores son corregidos por un sistema de reparación/corrección. Sin embargo, cuando las proteínas reparadoras están mutadas los errores persisten. Estas proteínas reparadoras se expresan en los núcleos de las células colónicas normales y son detectables utilizando estudios de IHQ, mientras que los que presentan mutación no se expresan. Los genes *MLH1*, *MSH2* pueden encontrarse mutados en el 90% de los casos de cáncer colorrectal y el resto corresponde a los genes *MSH6* y *PMS2*. Estos estudios tienen alta sensibilidad y especificidad y son una opción válida para la detección del fenotipo mutador o síndrome de Lynch (Navarro et al., 2012; Ryan et al., 2017).

Inestabilidad microsatelital

El fallo para corregir errores en la replicación del ADN resulta en un fuerte fenotipo mutador. Las acumulaciones de alteraciones o errores conducen al desarrollo de inestabilidad microsatelital, conocido como fenotipo "inmune" debido a su alta antigenicidad (Ryan et al., 2017).

Patogénesis del síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch se encuentra como de las más frecuentes neoplasias colorrectales hereditarias. Tiene su origen en mutaciones germinales que se pueden agrupar ya que los genes implicados codifican proteínas de reparación del ADN (MMR) (Cajal et al., 2016; Murillo Bacilio et al., 2018; Quezada Morales et al., 2018). Dichas proteínas del MMR, funcionan

para mantener la fidelidad de la replicación del ADN previo a la mitosis y las diferencias de otros cánceres hereditarios como el CCR no polipósico hereditario y el síndrome de CCR familiar de tipo X y el síndrome de poliposis (Carethers, 2019).

La inestabilidad de microsatélites (IMS) corresponde a una vía molecular patogénica, como mutaciones puntuales, deleciones e inserciones, y se observa en aproximadamente el 15% de cánceres colorrectales. La inestabilidad de microsatélites alta o IMS-H por sus siglas en inglés se asocia a síndrome de Lynch en su mayoría, aunque existe casos esporádicos que se creen son causados por una inactivación epigenética del gen *MLH1* (Gelsomino et al., 2016).

El síndrome de Lynch y los casos esporádicos de CCR presentan mutaciones que se dan principalmente en las secuencias microsatélites, distribuidas ampliamente en nuestro genoma, y genera una disminución o aumento del tamaño de los microsatélites en las células cancerosas. A este cambio en la longitud de los microsatélites se le denomina inestabilidad de microsatélites (IMS). Así, la IMS es una huella genética de la disfunción del sistema MMR. La IMS está presente en cáncer hereditario y esporádico, teniendo en ambos casos implicaciones clínicas para el paciente. En cáncer de tipo hereditario se presenta en pacientes con síndrome de Lynch cuya etiología se debe a mutaciones germinales en los genes del sistema MMR.

La IMS presenta la misma biología en casos hereditarios y esporádicos, por lo que el beneficio de conocer el estatus de IMS colaboraría en el tratamiento del paciente con CCR (Ortiz et al., 2016). Para el estudio de IMS recomendaron el uso del panel Bethesda, el cual consiste en el análisis de cinco marcadores microsatélites, tres de repeticiones dinucleotídicas: D2S123, D5S346 y D17S250; y dos de repeticiones mononucleotídicas: BAT25 y BAT26. Se estableció que dos o más de los marcadores propuestos deben encontrarse inestables para clasificar a un tumor con IMS-H, el cual tiene aplicación clínica demostrada. Si solo un marcador es inestable se clasifica como inestabilidad de microsatélites baja o IMSñL, cuyo significado biológico y clínico aún no ha sido dilucidado (Ortiz et al., 2016).

En una serie de casos, se determinó que el compromiso multi visceral de los tumores colónicos se presenta con una frecuencia de hasta 9.5% y que el tratamiento de elección es la resección R0, sin embargo, el obtener dichos resultados en una resección, se ve influido por el tipo histológico del tumor y su comportamiento biológico (Biel et al., 2017).

Además de la probabilidad de desarrollar CCR, la IMS se asocia al desarrollo de neoplasias de endometrio, intestino delgado, uréter o de la pelvis renal (Martínez et al., 2017a). En un caso reportado, se encontró sincrónicamente un CCR asociado a neoplasia de pulmón con mutación de receptor de factor de crecimiento epidérmico y un tumor neuroendocrino de apéndice cecal con IMS, esto de manera sincrónica, lo que ayudó a determinar que ambos tumores eran primarios y no metastásicos (Goyal et al., 2019).

Se ha observado que el involucramiento del colon izquierdo con inestabilidad alta de microsatélites se asocia con mayor frecuencia al síndrome de Lynch cuando se compara con IMSñH en lado derecho cuando no hay Lynch asociado, es decir, que cuando están ambos presentes, es más probable que ambos lados del colon estén afectados. En un estudio se observó una diferencia de asociación del 57% en lado izquierdo comparado con únicamente 20% en la afección derecha ($p = .008$) (Hartman et al., 2013; Villegas-Mejía et al., 2018).

La población que presenta riesgo de desarrollar CCR esporádico son los individuos que se presentan asintomáticos de 50 años de edad o mayores que no tienen historia personal o familiar de CCR, pólipos adenomatosos o enfermedad inflamatoria intestinal. Estas características en una persona en riesgo, indica realizar estudios de tamizaje mediante prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia, enemas de Bario y colonoscopia cada 10 años, a diferencia de pacientes con sospecha de síndrome de Lynch en el que deben realizarse dichas pruebas anualmente (Heiken, 2001).

Debido a la edad más temprana de inicio, la colonoscopia debe de iniciarse desde los 25 años de edad y debido a su acelerada carcinogénesis, debe de repetirse cada año o cada dos años hasta los 40 años y luego anualmente. De ocurrir CCR, se debe de practicar una colectomía subtotal si así se requiriere. También debe de monitorizarse por posibilidad de cáncer sincrónico y metacrónico (pueden aparecer tardíamente) en el endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, vías hepatobiliares y tracto urogenital superior (Lynch et al., 2009).

Por la alta prevalencia de CCR, identificar las vías diagnósticas y de tratamiento es de suma importancia. La IMS es un marcador significativo para la detección temprana de formas agresivas de la enfermedad. Las técnicas moleculares existen y proveen de un importante medio terapéutico (la palabra "terapéutico" se utiliza en patología para referirse a la aplicación de

los resultados de inmunohistoquímica en el tratamiento del paciente, la palabra se utiliza en el título del libro de D. Dabbs: "Inmunohistoquímica diagnóstica, aplicaciones terapéuticas y genómicas") al médico tratante (Nojadeh et al., 2018).

Características Patológicas y Diagnóstico Inmunohistoquímico

Las características histológicas pueden ser encontradas tanto en biopsias como en resecciones colónicas. Aunque estas características han sido incorporadas en los criterios revisados de Bethesda, no hay una única característica histológica que sea compatible con inestabilidad microsatelital, pero sí la puede predecir una combinación de ellas (Martínez et al., 2017b).

Aproximadamente del 15 al 20% de los adenocarcinomas colorrectales surgen de deficiencias en la función del complejo MMR, lo que resulta en un alto nivel de IMS-H. Cuatro proteínas principales, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, componen el complejo ADN MMR. Los carcinomas que salen de la vía IMS tienden a tener características patológicas particulares que incluyen una ubicación del lado derecho (cuando se encuentra IMS-H en ausencia de Síndrome de Lynch que suele presentarse en colon izquierdo), edad del paciente menor de 50 años, linfocitos infiltrantes de tumor, una falta de "necrosis sucia", presencia de agregados linfoides peritumorales (Reacción tipo-Crohn), diferenciación mucinoso, características medulares y una neoplasia que está bien diferenciada (Yilmaz et al., 2019; Yuan et al., 2015).

En adenocarcinoma IMS-H esporádicos no hereditarios, la hipermetilación del promotor del gen *MLH1* conduce a deficiencias en la expresión de la proteína MLH1, lo cual origina ausencia de tinción de la proteína nuclear en células tumorales. En los adenocarcinomas hereditarios (síndrome de Lynch), las mutaciones en la línea germinal afectan más comúnmente el gen *MSH2*, así como a los genes *MLH1*, *MSH6* y *PMS2*, lo cual causa pérdida de tinción nuclear de la proteína particular (Vaccaro et al., 2007). Los anticuerpos contra MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 se utilizan para detectar tanto el síndrome de Lynch, IMS esporádica e IMS-H con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Al interpretar estas tinciones, es importante observar que MLH1 existe como un heterodímero con PMS2 y MSH2 y se heterodimeriza con MSH6.

Por lo tanto, si hay un defecto de MLH1, también se detectará la pérdida de PMS2. Sin embargo, si

la expresión de la proteína PMS2 está comprometida, el *MLH1* permanecerá intacto. El par MSH2/MSH6 muestra un patrón similar de reactividad, un defecto del gen *MSH6* causa solo pérdida de MSH6, pero el compromiso de *MSH2* produce la pérdida tanto de MSH2 como de MSH6. Por esta razón es que algunos autores han propuesto restringir el panel de cuatro anticuerpos a uno de dos anticuerpos PMS2 y MSH6 (Cheah et al., 2019; Geiersbach & Samowitz, 2011; Jung et al., 2017; Kumarasinghe et al., 2010; Schmitz et al., 2014; Shia, 2008).

Un intento de unificar las diferentes expresiones de los anticuerpos para MSH1, MSH2, MSH6 y PMS2 concluyó que hay interconectividad entre seis clasificaciones independientes que se resumen en cuatro subtipos moleculares que distinguen entre hipermutación e inestabilidad de microsatélites, mutación epitelial cromosómica inestable y desregulación metabólica (Lee et al., 2019; Zakout & Lanza, 2019; Zhang & Li, 2013).

Cada vía molecular que expresa el CCR se resume en dos: una vía supresora y una vía mutadora. La vía supresora la acompaña una inestabilidad cromosómica que conduce a mutaciones varias. Dicha vía la conforman en un 85% los tumores esporádicos. La vía mutadora se caracteriza por la inestabilidad de microsatélites (Caldés Llopis, 2003).

Los síndromes heredados como la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch tienen un perfil molecular característico. En general, los cánceres se dividen en dos grupos generales basados en su diferenciación genómica: la inestabilidad cromosómica y la inestabilidad microsatelital (Gibson et al., 2014; Marisa et al., 2013).

IMS como factor predictivo de la eficacia de la inmunoterapia anti PD1/PD-L1 en CCR

Recientemente se ha considerado la posibilidad de tratar pacientes con estrategias de inmunoterapia utilizando bloqueadores de PD-1MAb (Pembrolizumab). Se han realizado estudios en los cuales se refuerza la hipótesis de que los tumores que presentan inestabilidad microsatelital tienen una mayor respuesta al bloqueo de PD-L1, ya que dichos tumores tienen alterado el sistema MMR ya que la pérdida de las proteínas de MMR se ha correlacionado con expresión tumoral de PD-L1. Pacientes con IMS y otros tumores asociados a IMS han tenido un alto porcentaje de respuesta hasta de 40% y 71% en algunos casos (Zhao et al., 2019).

La inmunoterapia ha demostrado resultados prometedores en varios tipos de cáncer, sin embargo, como se ha mencionado, el Pembrolizumab ha sido aprobado para tratamiento basado en un biomarcador, el IMS-H. Se considera que dicha alteración provoca un acúmulo de mutaciones somáticas y que dicho espectro de mutaciones provoca una carga elevada de expresiones antigénicas y una subsecuente acumulación de linfocitos que infiltran el tumor. Estos cambios se han asociado a la aumentada sensibilidad de medicamentos como Pembrolizumab (Chang et al., 2017).

Los estudios de IHQ como el análisis de microsatélites, son técnicas igualmente válidas para el estudio de tumores con fenotipo mutador y para el diagnóstico de pacientes con síndrome de Lynch. La IHQ como método inicial tiene la ventaja de que es una técnica sencilla y barata y accesible. Es fácilmente realizable en cualquier laboratorio que rutinariamente realicen tinciones inmunohistoquímicas en sus laboratorios de Patología Anatómica. El análisis de microsatélites requiere un mayor equipamiento técnico, no disponible en todos los laboratorios. Adicional a esto, la inmunohistoquímica permite identificar la proteína no expresada y, por tanto, el gen afectado. También se ha visto que en tumores mucinosos tienen mayor sensibilidad y se detectan mejor por inmunohistoquímica que por el análisis de microsatélites, debido a la baja densidad de células tumorales, que dificulta la obtención de suficiente ADN para el estudio (Payá Romá et al., 2006). Sin embargo existe un consenso interinstitucional de realizar estudios de tamizaje universal para CCR tanto por métodos de patología molecular como por IHQ para MMR con la finalidad de verificar la presencia de fenotipo de inestabilidad (Ryan et al., 2017).

La IHQ toma especial importancia ya que existen estudios que sugieren que las terapias de combinación de inhibidores de puntos de verificación como anti-PD-L1, puede conllevar un mejor pronóstico cuando los pacientes tiene estudiado el fenotipo MMR-IMS-H en CCR. Se han iniciado estudios con la combinación de Durvalumab y Tremelumumab que son anti PD-L1 y anti CTLA-4 respectivamente (Kreidieh et al., 2020).

Adicionalmente a los estudios de IHQ se suma la importancia de los estudios de patología molecular, que evalúan el estatus de inestabilidad de microsatélites junto con los estudios de las mutaciones de *NRAS*, *KRAS* y *BRAF*. La asociación de IMS con metilación del promotor *MLH1* en conjunto con la activación de la mutación *BRAF*, puede ofrecer criterios de exclusión

para pruebas genéticas posteriores, mientras que la ausencia de éstas puede sugerir la presencia de síndrome de Lynch. Además, con la información del tamizaje ahora se puede determinar el pronóstico e implicaciones terapéuticas de los pacientes (Harada & Morlote 2020; Ryan et al., 2017).

Si bien ya se observa una respuesta positiva tras la selección de candidatos para tratamiento con antiPD-L1 mediante técnicas de IHQ y de pruebas moleculares, también los estudios mencionados han sido de gran utilidad para combinar los tratamientos antiPD-L1 con medicamentos antiangiogénicos que pueden ser utilizados en conjunto especialmente al estudiar el microambiente del tumor (Fridman et al., 2020).

Conclusión

El CCR es uno de los cánceres más comunes en el mundo y del 15 al 20% de estos tumores tienen el fenotipo de inestabilidad microsatelital que muestra una deficiencia en las proteínas reparadoras del ADN. La inestabilidad microsatelital es una de las características del síndrome de Lynch, sin embargo, existe un número elevado de tumores con inestabilidad microsatelital que ocurren esporádicamente como resultado de una mutación adquirida en genes que codifican las proteínas reparadoras del ADN. La identificación de inestabilidad microsatelital puede ser realizada en forma indirecta por la detección de la expresión de las proteínas reparadoras del ADN: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2* mediante IHQ, las cuales no se expresan si se encuentra presente el fenotipo de inestabilidad microsatelital.

La identificación de pacientes con CCR con inestabilidad microsatelital, tiene importantes implicaciones clínicas tales como un marcador predictivo para quimioterapia, para utilizar agentes de inmunoterapia (bloqueador de PD-1) y como parte del algoritmo en el diagnóstico del síndrome de Lynch. Esto ayuda a personalizar la terapia en pacientes con cáncer de colon con una mejor estrategia en su seguimiento y tratamiento. En Guatemala, es necesario conocer el porcentaje de casos con inmunofenotipo de inestabilidad microsatelital en CCR mediante estudios de investigación ya que es necesario implementar un tamizaje para IMS en CCR tanto para generar estadísticas sobre el fenotipo de la población guatemalteca y para encontrar candidatos para la terapia dirigida con agentes de inmunoterapia.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento:
Todos los autores

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v8i2.945>

Referencias

- Adar, T., Rodgers, L. H., Shannon, K. M., Yoshida, M., Ma, T., Mattia, A., Lauwers, G. Y., Iafrate, A. J., & Chung, D. C. (2017). A tailored approach to BRAF and MLH1 methylation testing in a universal screening program for Lynch syndrome. *Modern Pathology*, *30*(3), 440-447. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.211>
- Alhilfi, H. S. Q., Almohammadawi, K. O. M., Alsaad, R. K. A., Ameen, N. A., Aliedani, B. K. A., Aldubaisi, H. J. I., & Alshewered, A. S. H. (2019). Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *Journal of Coloproctology*, *39*(2), 159-162. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.12.001>
- Battaglin, F., Naseem, M., Lenz, H. J., & Salem, M. E. (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer: Overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, *16*(11), 735-747.
- Biel, W. E., Walker, G. G., Ocares, U. M., Benavides, Y. C., Martin, Q. F., Vivanco, A. J., Zuniga, T. C., Jerez, S. J., Lara, A. E., & Caselli, M. G. (2017). Early and late results after multivisceral resections for T4b colonic cancer TT - Resultados precoces y tardios en resecciones ampliadas en cancer de colon T4b. *Revista Chilena de Cirugía*, *69*(2), 139-143. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.10.006>
- Burbano Luna, D. F., Manrique, M. A., Chávez García, M. ç., Pérez Corona, T., Hernández Velázquez, N. N., Escandón Espinoza, Y. M., Gómez Urrutia, J. M., Rubalcaba Macías, E. J., Martínez Ramírez, G., Cisneros, A. A., García Romero, A., Martínez Galindo, M. G., & Cerna Cardona, J. (2016). Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia*, *28*(4), 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.endomx.2016.10.008>
- Cajal, A., Piñero, T., Verzura, A., Santino, J., Solano, A., Kalfayan, P., Ferro, F., & Vaccaro, C. (2016). Mutación fundadora en síndrome de Lynch tipo II. *Medicina (Buenos Aires)*, *76*(1), 180-182.
- Caldés Llopis, T. (2003). Diagnóstico Molecular del Cáncer Colorrectal Hereditario. *Seom*, *1*(1), 184ñ189.
- Carethers, J. M. (2019). High predictability for identifying Lynch syndrome via microsatellite instability testing or immunohistochemistry in all Lynch-associated tumor types. *Translational Cancer Research*, *8*(Suppl 6), S559-S563. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.08.10>
- Castells, A., Castellví-Bel, S., & Balaguer, F. (2009). Concepts in Familial Colorectal Cancer: Where Do We Stand and What Is the Future? *Gastroenterology*, *137*(2), 404-409. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.015>
- Chang, L., Chang, M., Chang, H. M., & Chang, F. (2017). Microsatellite Instability. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, *26*(2), 1. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000575>
- Cheah, P. L., Li, J., Looi, L. M., Koh, C. C., Lau, T. P., Chang, S. W., Teoh, K. H., Mun, K. S., & Nazarina, A. R. (2019). Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and pcr with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting. *Malaysian Journal of Pathology*, *41*(2), 91-100.
- Deen, K. I., Silva, H., Deen, R., & Chandrasinghe, P. C. (2016). Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, *8*(6), 481. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i6.481>
- Fridman, W. H., Miller, I., Saut s-Fridman, C., & Byrne, A. T. (2020). Therapeutic Targeting of the Colorectal Tumor Stroma. *Gastroenterology*, *158*(2), 303-321. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.045>
- Geiersbach, K. B., & Samowitz, W. S. (2011). Microsatellite instability and colorectal cancer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*,

- 135(10), 1269-1277. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0035-RA>
- Gelsomino, F., Barbolini, M., Spallanzani, A., Pugliese, G., & Cascinu, S. (2016). The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treatment Reviews*, 51, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.005>
- Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., Boland, C. R., Burke, C. A., Burt, R. W., Church, J. M., Dornitz, J. A., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Levin, T. R., Lieberman, D. A., Robertson, D. J., Syngal, S., & Rex, D. K. (2014). Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multiñsociety task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, 147(2), 502-526. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001>
- Gibson, J., Lacy, J., Matloff, E., & Robert, M. (2014). Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: A practical guide. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), 171-176. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.001>
- Goyal, S., Botra, S., Sharma, M., Gupta, M., Koyyala, V. B., Jajodia, A., & Sranagi, P. (2019). Sporadic synchronous triple primary cancers in elderly female: Microsatellite instability high resectable colon cancer, epidermal growth factor receptor-mutated metastatic lung cancer, and neuroendocrine tumor of appendix. *Oncology Journal of India*, 3(2), 45. https://doi.org/10.4103/oji.oji_19_19
- Hartman, D. J., Brand, R. E., Hu, H., Bahary, N., Dudley, B., Chiosea, S. I., Nikiforova, M. N., & Pai, R. K. (2013). Lynch syndromeñassociated colorectal carcinoma: Frequent involvement of the left colon and rectum and lateñonset presentation supports a universal screening approach. *Human Pathology*, 44(11), 2518-2528. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.06.012>
- Heiken, J. P. (2001). Colon cancer screening. *Cancer Imaging*, 2(1), 10-14. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2001.008>
- Jung, J., Kang, Y., Lee, Y. J., Kim, E., Ahn, B., Lee, E., Kim, J. Y., Lee, J. H., Lee, Y., Kim, C. H., & Chae, Y. S. (2017). Comparison of the mismatch repair system between primary and metastatic colorectal cancers using immunohistochemistry. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 51(2), 129-136. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.12.09>
- Kreidieh, M., Mukherji, D., Temraz, S., & Shamseddine, A. (2020). Expanding the Scope of Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current Clinical Approaches and Future Directions. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9037217>
- Kumarasinghe, A. P., De Boer, B., Bateman, A. C., & Kumarasinghe, M. P. (2010). DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: A comparison of biopsy and resection material. *Pathology*, 42(5), 414-420. <https://doi.org/10.3109/00313025.2010.493862>
- Lee, M. J., Kwon, J. S., Jiang, H. B., Choi, E. H., Park, G., & Kim, K. M. (2019). The antibacterial effect of non-thermal atmospheric pressure plasma treatment of titanium surfaces according to the bacterial wall structure. *Scientific Reports*, 9(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39414-9>
- Lynch, H. T., Lynch, P. M., Lanspa, S. J., Snyder, C. L., Lynch, J. F., & Boland, C. R. (2009). Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*, 76(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x>
- Marisa, L., de Reyni s, A., Duval, A., Selves, J., Gaub, M. P., Vescovo, L., Etienne-Grimaldi, M. C., Schiappa, R., Guenot, D., Ayadi, M., Kirzin, S., Chazal, M., Fléjou, J. F., Benchimol, D., Berger, A., Lagarde, A., Pencreach, E., Piard, F., Elias, D., É Boige, V. (2013). Gene Expression Classification of Colon Cancer into Molecular Subtypes: Characterization, Validation, and Prognostic Value. *Medicine*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001453>
- Martínez, C. I., Pérez, L. F., Baquero, D., & Barco, A. (2017a). Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch. *Revista Colombiana de Cirugía*, 32(4), 297-303. <https://doi.org/10.30944/20117582.38>
- Martínez, C. I., Pérez, L. F., Baquero, D., & Barco, A. (2017b). Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch. *Revista Colombiana de Cirugía*, 32(4), 297-303. <https://doi.org/10.30944/20117582.38>

- Murillo Bacilio, M., Palta Gonzalez, A., & Correa Martínez, F. (2018). Inestabilidad de los microsatélites en cáncer colo-rectal y su distribución de acuerdo a factores pronósticos en SOLCA Cuenca 2004-2014. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca*, 36(1), 9-16.
- Navarro, S., Pérez-Segura, P., Ramón y Cajal, S., Salazar, R., García-Foncillas, J., Musulén Palet, E., García-Carbonero, R., Payá, A., & García-Alfonso, P. (2012). Recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología*, 45(3), 130-144. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2012.05.001>
- Nojadeh, J. N., Sharif, S. B., & Sakhinia, E. (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI Journal*, 17, 159-168. <https://doi.org/10.17179/excli2017-948>
- Ortiz, C., Dongo-Pflucker, K., Martín-Cruz, L., Barletta Carrillo, C., Mora-Alferez, P., & Arias, A. (2016). Microsatellite instability in patients with diagnostic of colorectal cancer. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 36(1), 15-22.
- Payá Romá, A., Alenda González, C., Jover Martínez, R., & Aranda López, F. I. (2006). Carcinoma colorrectal con alteración de la vía reparadora. Claves para su identificación y relevancia clínica. *Revista Española de Patología*, 39(4), 201-208. [https://doi.org/10.1016/s1699-8855\(06\)70042-3](https://doi.org/10.1016/s1699-8855(06)70042-3)
- Perea, J., Lomas, M., & Hidalgo, M. (2011). Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103(1), 29-35. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082011000100006>
- Quezada Morales, M. E., Guallasamin Chalco, E. F., Jara Sanchez, H. E., & Fajardo Morales, P. F. (2018). Síndrome de Lynch: Caracterización genético clínica y epidemiología. Caso clínico TT - Lynch syndrome: clinical genetic characterization and epidemiology. Clinical case. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, 36(1), 61-68. <https://publicaciones.uccuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/2085/1497>
- Ryan, E., Sheahan, K., Creavin, B., Mohan, H. M., & Winter, D. C. (2017). The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 116, 38-57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.006>
- Schmitz, L., Moretti, L., Marino, L., Gimenez, L., & Rojas Bilbao, E. (2014). Estudio fenotípico de inestabilidad microsatelital en cáncer colorrectal. Correlación con parámetros histológicos y clínicos. *Revista Española de Patología*, 47(4), 204-209. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2013.10.002>
- Shia, J. (2008). Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Part I. The utility of immunohistochemistry. *Journal of Molecular Diagnostics*, 10(4), 293-300. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.080031>
- Vaccaro, C. A., Carrozzo, J. E., Mocetti, E., Berho, M., Valdemoros, P., Mullen, E., Oviedo, M., & Redal, M. A. (2007). Expresión inmunohistoquímica e inestabilidad microsatelital en el síndrome de lynch. *Medicina*, 67(3), 274-278.
- Vasen, H. F. A., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., Burn, J., Capella, G., Colas, C., Engel, C., Frayling, I. M., Genuardi, M., Heinimann, K., Hes, F. J., Hodgson, S. V., Karagiannis, J. A., Lalloo, F., & Mészle, G. (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62(6), 812-823. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304356>
- Villegas-Mejía, C. R., Chacón-Cardona, J. A., Villegas-Jaramillo, M., & Villegas-Jaramillo, P. (2018). Cáncer de colon ¿Una sola entidad? Consideraciones sobre lateralidad en una institución oncológica colombiana 2001-2016. *Ces Medicina*, 32(3), 191-202. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.1>
- Yilmaz, R., Bedir, R., Akdogan, R. A., & Pergel, A. (2019). Evaluation of Microsatellite Instability in Colorectal Adenomas and Carcinomas by Immunohistochemistry and a Comparison of

- Histopathological Features. *European Journal of Therapeutics*, 25(1), 28-28. <https://doi.org/10.5152/eurjther.2018.582>
- Yuan, L., Chi, Y., Chen, W., Chen, X., Wei, P., Sheng, W., Zhou, X., & Shi, D. (2015). Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), 20988-21000.
- Zakout, Y. M. A., & Lanza, G. (2019). Detection of DNA Mismatch Repair Protein Abnormalities in Sudanese Colorectal Cancer Patients Using Immunohistochemical Methods. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 50(3), 530-536. <https://doi.org/10.1007/s12029-018-0118-z>
- Zhang, X., & Li, J. (2013). Era of universal testing of microsatellite instability in colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 5(2), 12. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i2.12>
- Zhao, P., Li, L., Jiang, X., & Li, Q. (2019). Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of Hematology and Oncology*, 12(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>

Anexo

Rodas Pernillo, O. R. Expresión de marcadores de inestabilidad microsatelital en un caso de carcinoma colorrectal (2020)

Figura 1

Neoplasia maligna constituida por estructuras glandulares neoplásicas en un carcinoma colorrectal. (Rodas Pernillo, 2020)

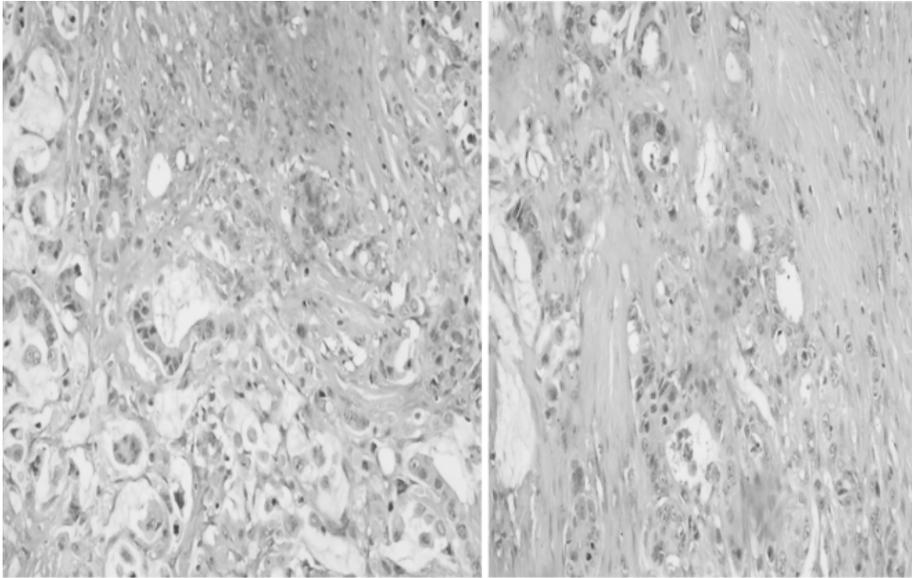


Figura 2

Expresión de proteína MHL-1 en carcinoma colónico. (Rodas Pernillo, 2020)

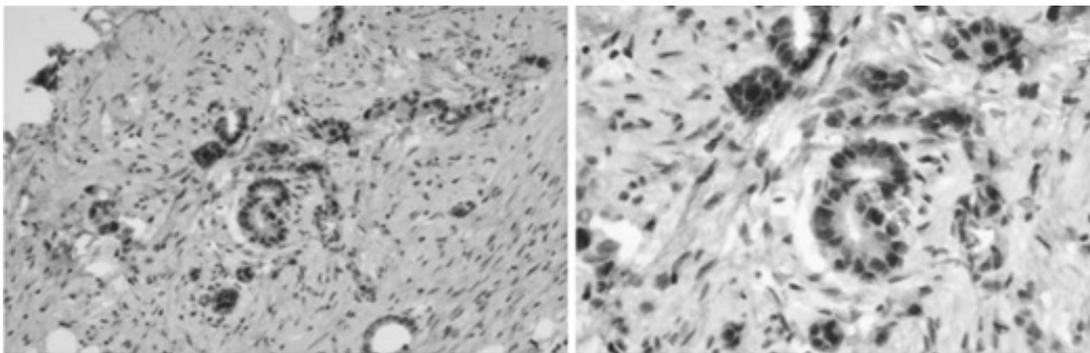


Figura 3

Expresión de proteína MHL-2 en carcinoma colónico. (Rodas Pernillo, 2020)

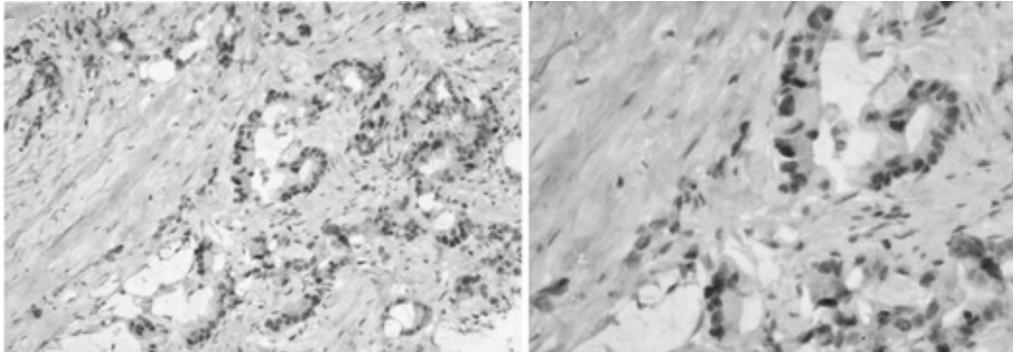


Figura 4

Expresión de proteína MHL-6 en carcinoma colónico. (Rodas Pernillo, 2020)

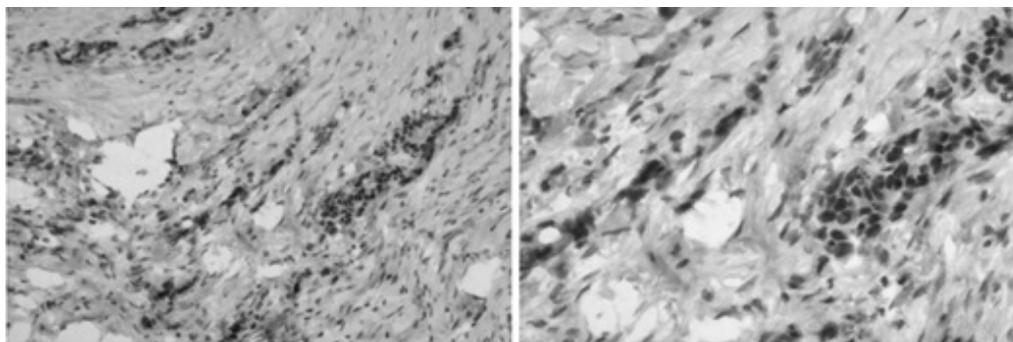
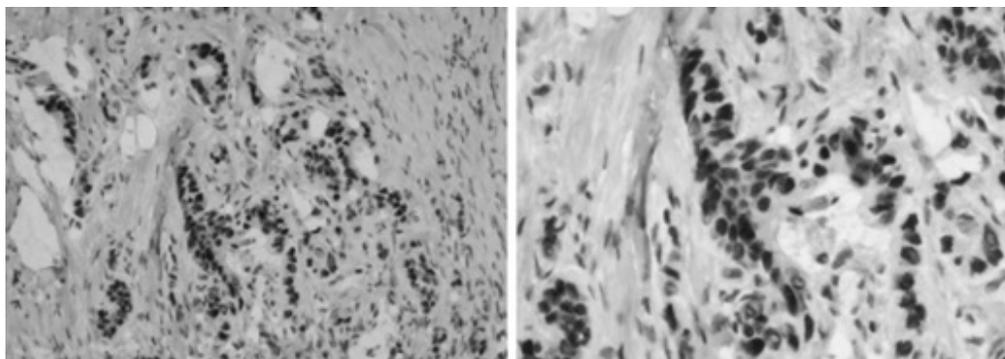


Figura 5

Expresión de proteína PMS-2 en carcinoma colónico. (Rodas Pernillo, 2020)



Vías moleculares patogénicas del linfoma T/NK extranodal de tipo nasal asociadas con virus de Epstein Barr: Revisión narrativa

Molecular pathways related to Epstein Barr virus in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: Narrative review

Fabiola Valvert ^{1,2*}, Armando Cáceres ^{3,4}

¹Liga Nacional contra el Cáncer e Instituto de Cancerología, Guatemala, ²Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala;

³Laboratorio de Investigación de Productos Naturales (Lipronat), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, ⁴Laboratorios de Productos Naturales Farmaya, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: cfvalvert@gmail.com

Recibido: 29 de junio 2020 / Revisión: 12 de junio 2021 / Aceptado: 16 de noviembre 2021

Resumen

El virus de Epstein Barr (VEB) se encuentra presente en el 100% de los casos de linfoma T/NK extranodal de tipo nasal (ENKTL) y juega un papel importante en la etiopatogenia de esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento de las vías moleculares genéticas y epigenéticas utilizadas por el VEB en la oncogénesis del ENKTL. Para ello se realizó una revisión de la literatura, en las bases de datos de PubMed y Google Scholar, sobre los mecanismos que utilizan las proteínas virales como la proteína de membrana latente (LMP1) y el antígeno nuclear Epstein Barr 1 (EBNA1) para activar proteínas antiapoptóticas del huésped y proteínas relacionadas a proliferación celular, a través de las vías moleculares JAK/STAT (Janus quinasas/señales de transducción y activación de proteínas de transcripción), NF-κB (el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) EZHZ2 (*Enhancer of Zeste 2 Polycomb repressive Complex 2*) y PI3K/Akt (Fosfoinositido 3 quinasa/proteína quinasa B); también se revisó el papel de las proteínas virales BNLF2a, BILF y BDLF3 en la evasión inmune del virus. También LMP1 aumenta la expresión de PDL-1 (ligando de la muerte celular programada), contribuyendo a la disminución de la respuesta inmunológica. A nivel epigenético se abordan los cambios del perfil de metilación en las áreas promotoras de genes supresores de tumor y se explica la función de los miARN de VEB que participan inhibiendo genes supresores de tumor o activando genes que aumentan la proliferación.

Keywords: Síndrome linfoproliferativo, herpesvirus, oncogénesis, evasión inmune, epigenética

Abstract

Epstein Barr virus (EBV) is present in 100% of cases of nasal-type extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL). It plays an important role in the etiopathogenesis of this disease. The objective of this review is to update the knowledge of the genetic and epigenetic molecular pathways used by EBV in the oncogenesis of ENKTL. To this end, a literature review was carried out in the PubMed and Google Scholar databases on the mechanisms used by viral proteins such as latent membrane protein (LMP1) and Epstein Barr 1 nuclear antigen (EBNA1) to activate host antiapoptotic proteins avoiding cell death and activating cell proliferation, through the molecular pathways JAK/STAT (Janus kinases/signal transduction and activation of transcription proteins), NF-κB (the nuclear factor enhancing the kappa light chains of activated B cells) EZHZ2 pathways (Enhancer of Zeste 2 Polycomb repressive Complex 2) and PI3K/Akt (Phosphoinositide 3 kinase protein kinase B). The role of the viral proteins: BNLF2a, BILF and BDLF3 in the virus immune evasion. It is currently recognized that LMP1 increases the expression of PDL-1 (programmed cell death ligand), contributing to the decrease in the immune response. Thus, the epigenetic changes in the methylation profile in the promoter areas of tumor suppressor genes, was also reviewed. Finally role of EBV miRNAs participate in inhibiting tumor suppressor genes or activating genes that increase proliferation.

Palabras claves: Lymphoproliferative syndrome, herpesvirus, oncogenesis, immune evasion, epigenetic



Introducción

El virus de Epstein Barr (VEB) es un Gammaherpesvirus tipo 4 (Stanfield & Luftig, 2017). El 90% de la población mundial está infectada de forma latente del VEB. El virus se ha detectado en todas las poblaciones y todas las áreas geográficas del mundo, pero con notable variación en el genoma según la localización geográfica (Hialgrim et al., 2007; Palser et al., 2015; Rickinson et al., 2007). La alta prevalencia de VEB esta dada porque el virus puede permanecer durante toda la vida dentro del huésped en estadio latente (no replicativo), para poder evadir al sistema inmunológico.

El virus utiliza la maquinaria proliferativa de la célula para sintetizar sus propias proteínas y en situaciones de estrés celular o inmunosupresión adquiere ventajas para sintetizar más proteínas y aumenta su replicación y también la replicación de la célula huésped (linfocito B), sin ser reconocido por el sistema inmunológico (Lambris., 2008; Rowe & Zuo, 2010).

El VEB fue el primer virus identificado como oncogénico y según su variedad genómica se relaciona con diferentes tipos de cáncer, entre los que se incluye el linfoma T/NK extranodal de tipo nasal (Tsai et al., 2017). El ENKTL es un linfoma altamente agresivo que destruye la región nasal y el paladar. Este tipo de linfoma tiene una alta incidencia en Guatemala con respecto a Estados Unidos y Europa (Laurini et al., 2012; Sánchez-Romero et al., 2019; Valvert et al., 2021) aunque debido a la constante inmigración asiática y de latinoamericanos a Estados Unidos la incidencia en esta región es cada vez más alta (Cohen et al., 2020; Haverkos et al., 2016; Sánchez-Romero et al., 2021).

Durante el estadio de latencia II del VEB se desarrolla el Linfoma T/NK. El virus invade los linfocitos T (LT) citotóxicos y las células *Natural Killer* (NK) y dentro de estas células el VEB sintetiza EBNA 1, LMP1 y proteínas líticas como BHRF1, BNLF2a, BDLF3, BILF1 y BGLF5, dichas proteínas interactúan con proteínas y cascadas de señalización del huésped para evadir al sistema inmunológico y a través de la activación de JAK/STAT y el factor nuclear (NF) kB del huésped aumentan la proliferación de las células NK y promueven el desarrollo del ENKTL (Horst et al., 2012; Huang et al., 2010; Koo et al., 2012; Ng et al., 2011; Pudney et al., 2005; Rowe & Zuo, 2010; Tse et al., 2013).

En los últimos 5 años se han reportado nuevas vías moleculares relacionadas a virus de VEB y

ENKTL, es por ello que en esta revisión resumiremos los artículos publicados en las bases PubMed y Google Scholar entre los años 2016 al 2021 buscando las palabras *Epstein Barr virus, Molecular pathways y NK/T cell lymphoma*.

Contenido

Linfoma T/NK extranodal de tipo nasal

Es la neoplasia linfoide de células NK más frecuente según la Organización Mundial de la Salud (Swerdlow et al., 2016). Es una neoplasia frecuente en algunas regiones de Asia y Latinoamérica por lo que se plantea que uno de los factores de riesgo de este tipo de linfoma es la etnicidad (Kanno et al., 2000; Li et al., 2016). En Guatemala representa el 9% de los linfomas (Valvert et al., 2021), en México se reportó un 40% de todos los linfomas T (Avilés, 2015), muy superior a la incidencia en caucásicos que es < .05% (Laurini et al., 2012), probablemente asociado a su descendencia maya (Sánchez-Romero et al., 2019).

El ENKTL es una enfermedad altamente mortal, con una supervivencia entre el 10-40% en estadios diseminados (Yang et al., 2021) en contraste con los estadios tempranos en los que se ha reportado un buen pronóstico (Hong et al., 2019; Lehrich et al., 2021). El tumor suele iniciar en la región nasal, infiltrando frecuentemente el paladar, senos paranasales, amígdala y anillo de Waldeyer. También puede diseminarse a otros sitios como piel, pulmón y tracto gastrointestinal (de Arruda et al., 2021; Sánchez-Romero et al., 2019; Swerdlow et al., 2016).

El diagnóstico se hace en la biopsia del tumor, la cual presenta áreas de tejido extensamente necrótico, ulcerado, con un patrón angiocéntrico y angioinvasivo. El estudio confirmatorio se hace a través de la inmunohistoquímica que se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD 56, granzima y perforina y la confirmación de la presencia de VEB por medio del estudio de hibridación in situ para Epstein-Barr virus-*encoded small RNAs* (EBER) (Campo et al., 2011; Hue et al., 2020; Sánchez-Romero et al., 2019).

El ENKTL se encuentra fuertemente relacionada al VEB, el cual está presente en todos los casos (de Arruda et al., 2021). A diferencia de otros tipos de linfoma T y B asociados a VEB como el linfoma T periférico, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt y linfoma difuso de células grandes B en el que se aísla el

virus solo en un porcentaje de los pacientes (Swerdlow et al., 2016).

El VEB dentro de la célula NK interfiere en el funcionamiento de la célula, promoviendo la proliferación y evadiendo la apoptosis. A ello se suma la inestabilidad genética producida por el virus que da lugar a múltiples alteraciones genéticas en la célula que darán como resultado la transformación a una célula tumoral.

Herpesvirus

La familia Herpesviridae infecta a una variedad de células de vertebrados. Se trata de infecciones endémicas que pueden cursar paucisintomáticas o causar enfermedades como la mononucleosis infecciosa producida por el VEB, la enfermedad por Citomegalovirus, el Herpes tipo 1 y 2, Varicela y Herpes Zoster producidos por el virus de la Varicela Zoster y el Sarcoma de Kaposi producido por el Virus del Herpes tipo 8 (Louten et al., 2016).

Los herpesvirus tienen una estructura que le confiere características que le permite sobrevivir dentro del huésped. Se compone de un núcleo con una doble cadena de ADN; rodeando al núcleo una cápside icosaédrica construida con 162 capsómeros que protegen el material genético del virus. Entre la cápside y la envoltura se encuentra el tegumento que contiene las enzimas virales necesarias para la replicación viral y la defensa contra el huésped. La envoltura es la capa más externa, que contiene abundantes glicoproteínas que se une a la célula del huésped y facilitan su entrada. Después de la fusión de la envoltura viral, la nucleocápside se libera en el citoplasma y las proteínas del tegumento facilitan su transporte a lo largo de los microtúbulos hacia la envoltura nuclear. Ya dentro del núcleo el material genético viral se mantiene en forma episomal y utiliza la ARN polimerasa del huésped para replicar sus proteínas (Louten et al., 2016).

Durante la primoinfección los LT citotóxicos y las células NK son los encargados de eliminar el virus y controlar la replicación viral, hasta que el virus queda en estado de latencia dentro del núcleo de diferentes tipos celulares replicando el mínimo de proteínas y microARN para no ser reconocidos por el huésped. Estos períodos se van alternando con reactivaciones en donde el virus pasa a un estadio lítico, período de una rápida replicación del virus. La reactivación del virus puede suceder como respuesta a diferentes estímulos celulares, como la luz ultravioleta, fiebre, infecciones bacterianas, estados inflamatorios crónicos e inmuno-

supresión del huésped y provocar enfermedad (Coşkun et al., 2017; Goade et al., 2001; Mansfield et al., 2016; Walton et al., 2014).

Durante la fase lítica, o de producción de viriones, muchas de las células son lisadas por las células NK o LT citotóxicos y el virión logra salir de la célula e infecta nuevas células fusionando su membrana a la nueva célula o por endocitosis (Louten et al., 2016).

Los herpesvirus afectan la respuesta antiviral del huésped, interfiriendo con la señalización de citoquinas y quimiocinas (Alcami, 2003), alterando la cascada del complemento (Lambris et al., 2008), previniendo el reconocimiento y eliminación de células infectadas por células NK (Lanier et al., 2008) e inhibiendo la señalización inmune innata por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), tales como los receptores *Toll-like* y receptores similares a *Retinoic acid-inducible gene 1* (RIGI) (Bowie & Unterholzner, 2008). Los herpesvirus utilizan diversas estrategias para manipular la respuesta inmune adaptativa del huésped, esto incluye el uso de receptores Fc codificados por herpesvirus para inhibir los mecanismos efectoros mediados por anticuerpos y subvertir el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II y, particularmente, las vías de procesamiento y presentación del antígeno MHC clase I (Griffin et al., 2010; Hansen & Bouvier, 2009; Lubinski et al., 1998; Wiertz et al., 2007).

Virus de Epstein Barr

De la familia de los gammaherpesvirus su ADN contiene 85 genes y está rodeado por una nucleocápside, un tegumento proteínico y una capa externa de envoltura lipídica.

El VEB se transmite a través de la saliva en la mayoría de los casos, pero también se puede transmitir por la sangre, semen u órganos trasplantados.

Una vez en las vías respiratorias superiores el virus se introduce en las células epiteliales por fusión directa entre la envoltura viral y la membrana plasmática de la célula; posteriormente en los linfocitos B (LB) lo hace a través de la unión de la glicoproteína viral gp350/220 con el receptor celular CD21. El virus puede permanecer durante toda la vida del individuo en estadio latente, y reactivarse en pocas ocasiones y por breves períodos de tiempo (Crombie & LaCasce, 2019).

El VEB en estadio de latencia limita la expresión génica a nueve proteínas virales, EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, BamHI A (BART),

EBER1, EBER2 y proteína líder (PL), esta última controla la expresión de tres proteínas latentes de membrana (LMP1, 2a y 2b) (Merlo et al., 2010; Petrara et al., 2013; Rowe & Zuo, 2010).

Existen tres tipos de latencia, que van a depender de los genes expresados en la célula huésped. En el estadio de **latencia I** la expresión del genoma viral queda limitada a la expresión de EBERs y a la proteína EBNA1, lo cual le permitirá escapar de los LT citotóxicos y favorecer la persistencia de la infección latente. Este patrón de latencia se asocia a linfoma Burkitt. **Latencia II** se caracteriza por la expresión de EBNA1, LMP1, LMP2A y 2B y los EBERs. A este patrón se asocia el linfoma T/NK extranodal y el linfoma de Hodgkin, y el estadio de **latencia III** se observa en la mayoría de los trastornos linfoproliferativos B asociada a inmunodeficiencia. La inmunosupresión hará que se expresen las nueve proteínas anteriormente mencionadas sin que sean reconocidas por los linfocitos T (Tse et al., 2013).

Cuando los mecanismos de inmunidad celular se encuentran alterados, el virus se replica con mayor libertad, expresando antígenos en la membrana celular que interactúan con diferentes proteínas y cascadas de señalización que van a contribuir a la replicación del virus, pero así también aumentan la predisposición a la transformación oncogénica (Crombie & LaCasee, 2019).

Se ha demostrado que en estados de inmunosupresión relacionados a la edad, medicamentos inmunosupresores y condiciones genéticas hereditarias se facilita la replicación del virus dentro de los LB, produciendo un cambio blastoide en el linfocito e hiperplasia linfocítica. En estas condiciones el virus puede evadir al sistema inmunológico, manipular el ciclo celular y el proceso de muerte celular y promover la supervivencia del tumor (Hui et al., 2019).

VEB y evasión inmunológica

El VEB toma la célula B de memoria para sobrevivir en estado de latencia y utiliza su maquinaria genética como una fábrica productora de virus y es capaz de adaptarse a las medidas antivirales tomadas por el huésped especialmente por los LT citotóxicos. El VEB logra mantener un equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune innata y adaptativa (Ressing et al., 2015). Durante la replicación viral lítica se pueden expresar 80 proteínas. Inicialmente se expresan proteínas tempranas, Zta y Rta, sintetizadas por los genes BZLF1 y BRFL1 (Bhaduri-McIntosh., 2007).

Zta y Rta son factores de transcripción que activarán la cascada de transcripción genética viral. Inmediatamente el sistema inmunológico desencadenará una respuesta inmune humoral y celular que eliminará las células infectadas (Griffin et al., 2010). Sin embargo, la síntesis de diferentes variantes genéticas de las proteínas líticas, por diversos mecanismos, asegurará que el virus pueda esconderse de los LT citotóxicos y asegurar la inmortalidad de la célula huésped (Horst et al., 2012; Rowe & Zuo, 2010).

El papel fundamental de los LT citotóxicos es eliminar las células infectadas por el virus, a través de la detección de los péptidos virales presentados al linfocito por el MHC clase I durante la presentación de antígeno. Estos péptidos son producto de la degradación proteosómica de las proteínas virales en el citosol. Estos péptidos son transportados al retículo endoplásmico a través del transportador asociado con el procesamiento de antígeno (TAP) y posteriormente se cargan en moléculas de HLA I (Hislop et al., 2007).

Los mecanismos de evasión del reconocimiento del LT citotóxico se producen por inhibición de TAP, por medio de la proteína BNLF2a del VEB que interfiere con la unión de ATP y péptido al transportador de TAP. Por lo que se reduce la expresión de los complejos HLA I/Péptido (Hislop et al., 2007; Horst et al., 2009). La proteína BILF1 del VEB hace que las moléculas de MHC de clase I y MICB que se encuentran en la superficie, se dirijan hacia los lisosomas y sean degradados (Zuo et al., 2009). BDLF3 es otra proteína que disminuye la expresión de moléculas del MHC clase I y II, internalizándolas y enlenteciendo su aparición en la superficie (Quinn et al., 2016).

La proteína viral EBNA1 también puede interferir con la presentación del antígeno, afectando el procesamiento de péptidos, interfiriendo con la degradación proteasomal del polipéptido EBNA1, a través de su gran región repetitiva que codifica un dominio de repetición Gly-Ala. EBNA1 también desempeña un papel clave en el mantenimiento del VEB en las células infectadas, limitando la expresión de los antígenos virales y facilitando la replicación episomal (Rowe & Zuo, 2010).

En algunas situaciones el virus puede producir homólogos virales de citoquinas humanas como IL-10, los cuales le facilitarán evadir al sistema inmunitario (Merlo et al., 2010). La proteína viral IL-10 sintetizada por el gen BRCF1 permite al virus escapar del reconocimiento de LT regulando negativamente la expresión en la superficie celular de HLA I a través de la inhi-

bición transcripcional de la expresión de TAP1. Esta citocina comparte funciones con la IL-10 humana por lo que sus efectos sobre el sistema inmune son múltiples (Horst et al., 2012). Por otra parte la baja expresión de HLA específicamente HLA-A se presenta hasta en un 16% de los casos y ha sido reportado como de mal pronóstico (Polprasert et al., 2021).

BNLF2a al igual que otras proteínas virales líticas tardías (BGLF5, BILF1) puede interferir en la unión huésped-patógeno y la respuesta inmunológica del huésped será menos agresiva contra estas proteínas, que con las proteínas líticas de expresión temprana (Pudney et al., 2005).

La oncoproteína viral LMP1 desregula al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT 3) quien tiene una importante participación en la vigilancia y evasión inmune. STAT3 estimula la expresión del ligando de la muerte programada (PDL-1) y de la proteína de muerte celular (PD-1), provocando tolerancia inmunológica y de esta manera supervivencia de la célula (Song et al., 2018). Se demostró la correlación directa entre la expresión de STAT3 y el aumento en los niveles de PDL-1, así también se demostró que aumenta la producción de la proteína 4 asociada a linfocitos citotóxicos (CTL-4) la cual está encargada de regular la respuesta inmune, demostrando su importancia en el control inmunitario (Han et al., 2014; Huynh et al., 2019; Jo et al., 2017; Kim et al., 2016). El análisis mutacional de ENKLT en Latinoamérica mostro que las mutaciones en STAT3 eran las más frecuentes (Montes-Mojarro et al., 2020).

Por otra parte, se ha sugerido que el genoma del VEB es diferente en los pacientes con ENKTL y en otros tipos de cáncer, con respecto a los individuos sin cáncer. También se ha reportado que el VEB en pacientes con ENKTL tiene capacidad de introducir fragmentos de ADN en el genoma del huésped. Todo ello orienta hacia un papel en las propiedades de evasión inmune y la patogénesis de la enfermedad (Peng et al., 2019).

Mecanismos moleculares de VEB y su potencial oncogénico

El VEB fue el primero y uno de los más importantes virus asociado a cáncer, entre los que se incluye el linfoma. Fue descubierto por el científico inglés Dennis Burkitt en 1958 e identificado por Anthony Epstein e Yvonne Barr en 1964 (Farrell, 2019).

El VEB a través de oncoproteínas y la expresión de mARNs tienen la capacidad de generar cambios genéticos y epigenéticos en la célula del huésped que desencadenan el tumor. El estímulo constante de las oncoproteínas virales de VEB sobre la célula es el detonante fundamental del cáncer, el cual se desarrollará a través de cuatro mecanismos: un aumento en la proliferación celular, inhibición de la apoptosis, inhibición de genes supresores de tumor, y aumento en la angiogénesis (Tabla 1).

También la predisposición del huésped a este tipo de linfoma es fundamental y fue reportado en relación a la baja frecuencia del HLA-A*0201 en pacientes con ENKTL de Japón. La cual podría dificultar en estos individuos la capacidad para suprimir el desarrollo del tumor (Kanno et al., 2000). Mas recientemente en China se asoció un SNP común (rs9277378) en el alelo HLA-DPB1 específicamente el haplotipo Gly84-Gly85-Pro86-Met87 el cual confiere un riesgo 2.3 veces mayor de ENKTL en comparación con los grupos de pacientes sin esta enfermedad. La presencia de este haplotipo podría explicar un problema en la presentación de antígenos, contribuyendo a la susceptibilidad hereditaria (Li et al., 2016).

Dentro de los mecanismos moleculares de VEB se destaca la activación constante de JAK/STAT por la proteína viral LMP1 la cual juega un papel primordial en la proliferación celular en el ENKTL (Koo et al., 2012). Las mutaciones en JAK/STAT permite la sobreexpresión de MYC y este promueve la sobreexpresión de factores transcripcionales. Se cree que estos factores transcripcionales activan al EZH2 un componente del complejo represivo policomb 2 que también se ha demostrado que esta desregulado en ENKTL (De Mel et al., 2019). La expresión positiva de EZH2 en líneas celulares de ENKTL confiere ventajas de crecimiento al tumor (Yan et al., 2013). Existen otros genes que promueven la proliferación del ciclo celular y están sobreexpresados en ENKTL como 1q (CDCA1, NEK2), 2q (E2F6), 7q (RHEB), 17q (CDC27) y 20p (DSTN). También se han encontrado otros genes que pueden impulsar la proliferación y están regulados positivamente en las líneas celulares de ENKTL como la quinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2) un regulador de la progresión del ciclo celular, y HSPCA (choque térmico de la proteína 1-alfa de 90 kDa) (De Mel et al., 2019). Se ha reportado que la desregulación de ARN mensajero afecta las vías pro-proliferativas como AKT y MAPK, esta última aumenta la expresión

Tabla 1

Alteraciones moleculares promovidas por VEB y sus implicaciones celulares

Alteraciones genéticas	Alteraciones epigenéticas
Aumentan la proliferación	
Aumento en la expresión: -MYC -JAK/STAT -RUNX3 -EZH2	Silenciamiento epigenético: MiRNA-26, MiRNA-101, MiRNA-Bart-20 MiRNA-Bart-16, MiRNA-Bart-8, MiRNA-Bart-15
Función Antiapoptótica	
Aumento en la expresión: -NFKB -Survivina -PI3K/Akt -PDL-1	BHRF1, BKRF3, MiRNA-Bart-9, MiRNA-21, MiRNA-155
Bloqueo de genes supresores de tumor	
Disminución en la expresión: -STAT 3 -PTPRK -BLIMP1	DOK1, PTPRK, STAT3, DLEC1, TET-1 y 2, CADM1, DAL1
Promueven angiogénesis	
Aumento en la expresión: -VEGF	

de PDL-1 (Lv et al., 2020). Específicamente, miR-21 y miR-155 están sobre expresados en ENKTL, lo que resulta en la desregulación de la ruta de proliferación AKT (De Mel et al., 2019).

Otro mecanismo por el que VEB participa en la oncogénesis es a través de la inhibición de la muerte celular programada. La expresión de la oncoproteína LMP1 actúa mimificando un receptor constitutivamente activo de la familia del factor de necrosis tumoral 1 CD40/TNFR, regulándolo positivamente a las proteínas antiapoptóticas, con lo cual se aumenta la supervivencia de la célula (Kobayashi et al., 2008). También se ha descrito una variación de la secuencia de aminoácidos para la proteína antiapoptótica BHRF1 que confieren protección contra la apoptosis (Horst et al., 2012). El NFκB es un factor de transcripción con funciones de supervivencia y antiapoptóticas que se sabe que están sobreexpresadas en las neoplasias linfoides y en el caso de las neoplasias asociadas a VEB, activadas por LMP-1. Se demostró en dos estudios de programación de expresión genética (GEP) que NF-κB y sus genes diana estaban sobreexpresados en ENKTL (Huang et al., 2010; Ng et al., 2011).

Probablemente la vía más importante para inducir neoplasias malignas es la de PI3K/Akt, esta vía es activada por LMP1, a través principalmente de sus dominios de señalización de cola C-terminal y, en particular, de la región activadora carboxiterminal 1 (CTAR1) que inhiben la apoptosis (Mainou et al., 2007). La alta expresión de PI3K especialmente la isoforma PI3Kα se ha relacionado con peor pronóstico de la enfermedad y su inhibición a través de una molécula llamada copanlisib demostró que se suprimía el crecimiento de las células tumorales in vivo e in vitro (Huang et al., 2020). También la expresión de survivina estimulada por LMP1 se relacionó a inhibición de la apoptosis (Sun et al., 2015).

Las alteraciones genéticas en la región 6q son comunes en ENKTL, estas participan inhibiendo genes supresores de tumor, como PRDM1, FOXO3, ATG5, AIM1 y HACE1. Se ha demostrado que la inhibición del receptor tipo tirosina-proteína fosfatasa k (PTPRK) localizado en el cromosoma 6q puede ser provocado por VEB (Flavell et al., 2008), la baja expresión de PTPRK debido a deleciones y la hipermetilación aberrante del promotor de PTPRK se ha relacionado con la reducción

de la expresión de STAT3 y la inhibición de su papel como gen supresor de tumor (Chen et al., 2015). Otras mutaciones en genes supresores de tumores incluyen TP53 presente en el 20-60% de los casos, y el gen CD95 (Fas) presente en el 50%, confirmando el primero de ellos un peor pronóstico (Gruhne et al., 2009; Huang et al., 2018). También se han reportado que la inhibición del gen NHEJ1 implicado en la reparación del ADN, puede provocar inestabilidad genética, dicho gen se inhibe por la integración de material genético viral en el genoma del huésped (Peng et al., 2019).

Otro mecanismo recientemente reportado es el de la sobreexpresión de la proteína asociada al tumor 1 de Wilms (WTAP), una de las principales ARN N6-adenosina metiltransferasa, la cual promueve proliferación e inhibición de la apoptosis (Ma et al., 2021).

La linfangiogénesis promueve la diseminación de la enfermedad a través de los conductos linfáticos a los ganglios locoregionales. Recientemente se demostró que miR-155 regula la linfangiogénesis en ENKTL disminuyendo la expresión del gen 1 relacionado con brahma (BRG1) y se correlacionó con un aumento en el factor de crecimiento endotelial (VEGFC) y por ende en la angiogénesis (Chang et al., 2019).

Recientemente se encontró que las variaciones somáticas de nucleótido único (SNVs) del VEB están relacionadas con la patogénesis del ENKTL. Los SNVs se encontraron con mayor frecuencia en la proteína viral BALF3 y en casos con mayor inestabilidad genómica. Por lo que asocian a BALF3 con el daño al ADN y como productor de inestabilidad genómica (Xiong et al., 2020).

El linfoma T/NK extranodal presenta un conjunto de alteraciones genéticas que se definen como auténticas firmas moleculares, tales como la deleciones de 6q22.3 y 9p21.3, y las ganancias en 1q22, 2q22.2, 6p21.3, 7q21.1, 11q24.3, 13q14.2 y 17q21.2 y que no presentan pérdida de 14q11.2 (loci TCRA) como los linfomas T/NK nodales (Ng et al., 2018).

Desregulación epigenética

La identificación de rutas oncogénica que involucran la desregulación epigenética promovida por el VEB ha sido un avance muy importante. El 77% (34/44) de los casos de ENKTL presentan alteraciones epigenéticas (Ying et al., 2007). El perfil de metilación de las islas CpG en todo el genoma ha mostrado un epigenotipo único de metilación en las áreas promotoras de genes supresores de tumor en cánceres asociados

a VEB. Este alto grado de metilación esta dado por la producción de oncoproteínas o ARN codificado por VEB, quienes modulan la maquinaria epigenética de la célula huésped, a través de las ADN metiltransferasas, las metiltransferasas de histonas, las proteínas del grupo policomb y las deacetilasas de histonas que produce el silenciamiento de genes supresores de tumor tales como DOK1 (Siouda et al., 2014), DLEC1 (Wang et al., 2012), PTPRK en la señalización de STAT3 (Chen et al., 2015) y TET1 y 2 (Li et al., 2016).

La molécula de adhesión-1 CADM1 y DAL1 funcionan como genes supresores de tumor. Ambas moléculas están silenciadas en el ENKTL, sugiriéndose un papel en la patogénesis de la enfermedad (Fu et al., 2009).

Se han demostrado alteraciones genéticas en BCOR un gen que codifica un regulador epigenético involucrado en el complejo represivo polycomb1 que participa en el silenciamiento de genes supresores de tumor en ENKTL y también se han relacionado con otros tumores asociados y no asociados a VEB. Se ha identificado que entre 12-32% de los casos de ENKTL presentan mutaciones en este gen (Dobashi et al., 2016; Lee et al., 2015).

Los marcadores miARN-Bart-20, miARN-Bart-16, miARN-Bart-8, miARN-9, miARN-Bart-15a desregulan las vías de señalización en ENKTL (Gao., 2020; Mei et al., 2019). También se ha demostrado que miARN-21 y/o miARN-155 contribuyen al desarrollo del ENKTL a través de la activación de AKT, que va a disminuir el proceso de apoptosis (Yamanaka et al., 2009).

La sobreexpresión de EZH2 mediante la supresión de sus microARN reguladores negativos miR26 y miR101 silencian la expresión de genes supresores de tumores y aumentan la proliferación (Yan et al., 2013).

Terapia dirigida en ENKTL

El descubrimiento de las vías moleculares que utiliza VEB y que desencadenan el tumor, ha permitido la investigación de nuevos fármacos diana, como lo son los inhibidores inmunológicos *checkpoint* entre los que se destacan los anticuerpos anti PDL-1 los cuales son muy efectivos contra ENKTL en pacientes refractarios o recaídos (de Mel et al., 2018; Kwong et al., 2017). También se han desarrollado anticuerpos IgG anti LMP1 que inhiben la proliferación e inducen apoptosis en ENKTL a través de la inhibición de la fosforilación de JAK3 y STAT3 (Mao et al., 2017),

también se ha demostrado que las drogas que regulan mecanismos epigenéticos como los agentes desmetilantes e inhibidores de desacetilasa de histona tienen efectos antitumorales en ENKTL recaídos o refractarios (Du et al., 2020; Yamaguchi et al., 2018; Ying et al., 2007; Zhou et al., 2018).

Conclusión

LMP1 es la proteína viral con un papel protagonista en el desarrollo del ENKTL, promoviendo la evasión inmunológica a través de la expresión de PDL-1 y PD-1 provocando tolerancia inmunológica y el aumento de CTL-4 que reprime la respuesta de los LT citotóxicos, también promueve el aumento de la proliferación celular por la activación de factores transcripcionales que activan EZH2, la desregulación de los microARN mensajero miR-21 y miR-155 que activan vías de proliferación como AKT y MAPK. El aumento de la proteína survivina estimulado por LMP1 produce la inhibición de la apoptosis. También LMP1 participa en la inhibición de genes supresores de tumor como TP53. La hipermetilación de PTPRK que disminuye la expresión de STAT 3 altera su función como gen supresor de tumor. La inhibición de NHEJ1 evita la reparación del ADN mutado provocando inestabilidad genómica (Somasundaram et al., 2019). Otra proteína viral identificada como promotora de la evasión del sistema inmune es BDLF3. La proteína viral BALF3 se asocia con el daño del ADN y como productor de inestabilidad genómica. También existen factores hereditarios del huésped que lo predisponen al ENKTL y que podrían justificar su distribución geográfica como la presencia del SNP (rs9277378) en el alelo HLA-DPB1. En cuanto al tratamiento del ENKTL, el reconocimiento de nuevas vías moleculares ha permitido el uso en ensayos clínicos en los últimos años de nuevas drogas que no son quimioterapia, como los son los fármacos anti PDL-1 y los inhibidores de deacetilasa de histona que han demostrado eficacia en el tratamiento. El mejor entendimiento en los últimos años de los mecanismos moleculares genéticos y epigenéticos utilizados por las proteínas del VEB en el desarrollo de ENKTL, han contribuido a estructurar mejor la biología del tumor y encontrar nuevos tratamientos diana.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: Todos los autores

Materiales suplementarios

No tiene materiales suplementarios

Referencias

- Alcami, A. (2003). Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. *Nature Reviews Immunology*, 3(1), 36-50. <https://doi.org/10.1039/nri980>
- Avilés, A. (2015). Nasal NK/T-cell lymphoma. A comparative analysis of a Mexican population with the other populations of Latin-America. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 7(1) Article: e2015052. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2015.052>.
- Bhaduri-McIntosh, S., Landry, M. L., Nikiforow, S., Rotenberg, M., El-Guindy, A., & Miller, G. (2007). Serum IgA antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) early lytic antigens are present in primary EBV infection. *Journal of Infectious Disease*, 195, 483-492. <https://doi.org/10.1086/510916>
- Bowie, A. G., & Unterholzner, L. (2008). Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signaling. *Nature Review Immunology*, 8(12), 911-922. <https://doi.org/10.1038/nri2436>
- Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19), 5019-5032. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>
- Chang, Y., Cui, M., Fu, X., Zhang, L., Li, X., Li, L., Wu, J., Sun, Z., Zhang, X., Li, Z., Nan, F., Yan, J., & Zhang, M. (2019). MiRNA-155 regulates lymphangiogenesis in natural killer/T-cell lymphoma by targeting BRG1. *Cancer Biology & Therapy*, 20(1), 31-41. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1504721>

- Chen, Y. W., Guo, T., Shen, L., Wong, K. Y., Tao, Q., Choi, W. W., & Srivastava, G. (2015). Receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa directly targets stat3 activation for tumor suppression in nasal NK/T-cell lymphoma. *Blood*, *125*, 1589-1600. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-588970>
- Cohen, J. I., Iwatsuki, K., Ko, Y. H., Kimura, H., Manoli, I., Ohshima, K., Pittaluga, S., Quintanilla-Martinez, L., & Jaffe, E. S. (2020). Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: Report of a 2018 international meeting. *Leukemia & Lymphoma*, *61*(4), 808-819. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1699080>
- Coşkun, O., Yazıcı, E., Şahiner, F., Karakaş, A., Kiliç, S., Tekin, M., Artuk, C., Yammanel, L., & Beşirbellioğlu, B. A. (2017). Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation in the intensive care unit. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *112*(3), 239-245. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0198-0>
- Crombie, J. L., & LaCasce, A. S. (2019). Epstein Barr virus associated B-cell lymphomas and iatrogenic lymphoproliferative disorders. *Frontiers in Oncology*, *9*, 109. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00109>
- de Arruda, J., Abrantes, T. C., Cunha, J., Roza, A., Agostini, M., Abrahão, A. C., Canedo, N., Ramos, D. D., Milito, C. B., Pontes, F., Pontes, H., Barra, M. B., Zanella, V. G., Martins, M., Martins, M. D., Israel, M. S., Freire, N. A., Barreto, M., Sánchez-Romero, C., ... de Andrade, B. (2021). Mature T/NK-cell lymphomas of the oral and maxillofacial region: A multi-institutional collaborative study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *50*(6), 548-557. <https://doi.org/10.1111/jop.13205>
- de Mel, S., Hue, S. S.-S., Jeyasekharan, A. D., Chng, W.-J., & Ng, S.-B. (2019). Molecular pathogenic pathways in extranodal NK/T cell lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, *12*(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0716-7>
- de Mel, S., Tan, J. Z.-C., Jeyasekharan, A. D., Chng, W.-J., & Ng, S.-B. (2019). Transcriptomic abnormalities in Epstein Barr virus associated T/NK lymphoproliferative disorders. *Frontiers in Pediatrics*, *6*, 355. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00405>
- de Mel, S., Soon, G. S.-T., Mok, Y., Chung, T.-H., Jeyasekharan, A. D., Chng, W.-J., & Ng, S.-B. (2018). The genomics and molecular biology of natural killer/T-cell lymphoma: Opportunities for translation. *International Journal of Molecular Science*, *19*, 1931. <https://doi.org/10.3390/ijms19071931>
- Dobashi, A., Tsuyama, N., Asaka, R., Togashi, Y., Ueda, K., Sakata, S., Baba, S., Sakamoto, K., Hatake, K., & Takeuchi, K. (2016). Frequent BCOR aberrations in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Genes Chromosomes Cancer*, *55*(5), 460-471. <https://doi.org/10.1002/gcc.22348>
- Du, L., Zhang, L., Li, L., Li, X., Yan, J., Wang, X., Fu, X., Sun, Z., Zhang, X., Li, Z., Wu, J., Yu, H., Chang, Y., Zhou, Z., Nan, F., Wu, X., Tian, L., & Zhang, M. (2020). Effective treatment with PD-1 antibody, chidamide, etoposide, and thalidomide (PCET) for relapsed/refractory natural killer/T-cell lymphoma: A report of three cases. *Oncotargets and Therapy*, *13*, 7189-7197. <https://doi.org/10.2147/OTT.S262039>
- Farrell, P. J. (2019). Epstein-Barr virus and cancer. *Annual Review of Pathology*, *24*(14), 29-53. <https://doi.org/10.1146/annurev-path-mechdis-012418-013023>
- Flavell, J. R., Baumforth, K. R. N., Wood, V. H. J., Davies, G. L., Wei, W., Reynolds, G., Morgan, S., Boyce, A., Kelly, G. L., Young, L., & Murray, P. G. (2008). Down-regulation of the TGF-beta target gene, PTPRK, by the Epstein-Barr virus-encoded EBNA1 contributes to the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*, *111*(1), 292-301. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-059881>
- Fu, L., Gao, Z., Zhang, X., Tsang, Y. H., Goh, H. K., Geng, H., Shimizu, N., Tsuchiyama, J., Srivastava, G., & Tao, Q. (2009). Frequent concomitant epigenetic silencing of the stress-responsive tumor suppressor gene *CADMI*, and its interacting partner *DAL-1* in nasal NK/T-cell lymphoma. *International Journal of Cancer*, *124*, 1572-1578. <https://doi.org/10.1002/ijc.24123>

- Gao, F., He, S., & Jin, A. (2020). MiRNAs and lncRNAs in NK cell biology and NK/T-cell lymphoma. *Genes & Diseases*, 8(5), 590-602. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.08.006>
- Goade, D. E., Nofchissey, R. A., Kusewitt, D. F., Hjelle, B., Kreisel, J., Moore, J., & Lyons, C. R. (2001). Ultraviolet light induces reactivation in a murine model of cutaneous herpes simplex virus-1 infection. *Photochemistry and Photobiology*, 74(1), 108-114. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2001\)074<0108:uliria>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)074<0108:uliria>2.0.co;2)
- Griffin, B. D., Verweij, M. C., & Wiertz, E. J. H. J. (2010). Herpesviruses and immunity: The art of evasion. *Veterinary Microbiology*, 16,143(1), 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.02.017>
- Gruhne, B., Sompallae, R., & Masucci, M. G. (2009) Three Epstein–Barr virus latency proteins instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints. *Oncogene*, 28(45), 3997-4008. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.258>
- Han, L., Liu, F., Li, R., Li, Z., Chen, X., Zhou, Z., Zhang, X., Hu, T., Zhang, Y., Young, K., Sun, S., Wen, J., & Zhang, M. (2014). Role of programmed death ligands in effective T-cell interactions in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Oncology Letter*, 8(4), 1461-1469. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2356>
- Hansen, T. H., & Bouvier, M. (2009). MHC class I antigen presentation: learning from viral evasion strategies. *Nature Review Immunology*, 9(7), 503-513. <https://doi.org/10.1038/nri2575>
- Haverkos, B. M., Pan, Z., Gru, A., Freud, A., Rabinovitch, R., Welliver, M., Brad, O., Barrionuevo, C., Baiocchi, R. A., Rochford, R., & Porcu, P. (2016). Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): An update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 11(6), 514-527. <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0355-9>
- Hialgrim, H., Friborg, J., & Melbye, M. (2007). The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. En: A. Arvin et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (Chapter 53). Cambridge University.
- Hislop, A. D., Rensing, M. E., van Leeuwen, D., Pudney V. A., Horst, D., Koppers-Lalic, D., Croft, N. P., Neefjes, J. J., Rickinson, A. B., & Wiertz, E. J. H. J. (2007). A CD8⁺ T cell immune evasion protein specific to Epstein-Barr virus and its close relatives in Old World primates. *Journal of Experimental Medicine*, 204, 1863-1873. <https://doi.org/10.1084/jem.20070256>
- Hong, H., Huang, H., Fang, X., Wang, Z., Ye, S., Zhang, H., Huang, Y., Guo, H., Chen, X., Liang, Ch., Pu, X., Cao, Y., Lin, S., Li, X., Ren, Q., Liu, Q., & Lin, T. (2019). A prognostic index for nasal-type early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A multicenter study. *American Journal of Hematology*, 94(5), E122-E124. <https://doi.org/10.1002/ajh.25426>
- Horst, D., Van Leeuwen, D., Croft, N. P., Garstka, M. A., Hislop, A. D., Kremmer, E., Rickinson, A. B., Wiertz, E. J. H. J., & Rensing, M. E. (2009). Specific targeting of the EBV lytic phase protein BNLF2a to the transporter associated with antigen processing results in impairment of HLA class I-restricted antigen presentation. *Journal of Immunology*, 182, 2313-2324. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803218>
- Horst, D., Burrows, S. R., Gatherer, D., van Wilgenburg, B., Bell, M. J., Boer, I. G., Rensing, M.E., & Wiertz, E. J. (2012). Epstein-Barr virus isolates retain their capacity to evade T cell immunity through BNLF2a despite extensive sequence variation. *Journal of Virology*, 86(1), 572-577. <https://doi.org/10.1128/JVI.05151-11>
- Huang, D., Song, T. L., Nairismägi, M. L., Laurensia, Y., Pang, W. L., Zhe, D., Wong, E., Wijaya, G. G., Tan, J., Tan, S. H., Lim, J. Q., Chia, B., Chan, J. Y., Tang, T., Somasundaram, N., Cheng, C. L., Politz, O., Liu, N., Lim, S. T., & Ong, C. K. (2020). Evaluation of the PIK3 pathway in peripheral T-cell lymphoma and NK/T-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 189(4), 731-744. <https://doi.org/10.1111/bjh.16435>
- Huang, L., Liu, D., Wang, N., Ling, S., Tang, Y., Wu, J., Hao, L., Luo, H., Hu, X., Sheng, L., Zhu, L., Wang, D., Luo, Y., Shang, Z., Xiao,

- M., Mao, X., Zhou, K., Cao, L., Dong, L., ... Wang, Q. F. (2018). Integrated genomic analysis identifies deregulated JAK/STAT-MYC-biosynthesis axis in aggressive NK-cell leukemia. *Cell Research*, 28(2), 172-186. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.146>
- Huang, Y., de Reynies, A., de Leval, L., Ghazi, B., Martin-Garcia, N., Travert, M., Bosq, J., Brière, J., Petit, B., Thomas, E., Coppo, P., Marafioti, T., Emile, J-F., Delfau-Larue, M-H., Schmitt, C., & Gaulard, P. (2010). Gene expression profiling identifies emerging oncogenic pathways operating in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*, 115, 1226-1237. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221275>
- Hue, S. S., Oon, M. L., Wang, S., Tan, S. Y., & Ng, S. B. (2020). Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*, 52(1), 111-127. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.011>
- Hui, K. F., Yiu, S., Tam, K. P., & Chiang, A. (2019). Viral-targeted strategies against EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Frontiers in Oncology*, 9, 81. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00081>
- Huynh, J., Chand, A., Gough, D., & Ernst, M. (2019). Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer - using tissue repair as a road map. *Nature Review Cancer*, 19(2), 82-96. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0090-8>
- Jo, J. C., Kim, M., Choi, Y., Kim, H-J., Kim, J. E., Wan, S., Kim, H., & Cha, H. J. (2017). Expression of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Annals of Hematology*, 96(1), 25-31. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2818-4>
- Kanno, H., Kojya, S., Li, T., Ohsawa, M., Nakatsuka, S., Miyaguchi, M., Harabuchi, Y., & Aozasa, K. (2000). Low frequency of HLA-A*0201 allele in patients with Epstein-Barr virus-positive nasal lymphomas with polymorphic reticulosis morphology. *International Journal of Cancer*, 87(2), 195-199. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20000715\)87:2<195::AID-IJC6>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20000715)87:2<195::AID-IJC6>3.0.CO;2-0)
- Kim, W. Y., Jung, H. Y., Nam, S. J., Kim, T. M., Heo, D. S., Kim, C. W., & Jeon, Y. K. (2016). Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) in advanced stage EBV-associated extranodal NK/T cell lymphoma is associated with better prognosis. *Virchows Archives*, 469(5), 581-590. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2011-0>
- Kobayashi, H., Nagato, T., Takahara, M., Sato, K., Kimura, S., Aoki, N., Azumi, M., Tateno, M., Harabuchi, Y., & Celis, E. (2008). Induction of EBV-latent membrane protein 1-specific MHC class II-restricted T-cell responses against natural killer lymphoma cells. *Cancer Research*, 68(3), 901-908. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3212>
- Koo, G. C., Tan, S. Y., Tang, T., Poon, S. L., Allen, G. E., Tan, L., Chong, S. C., Ong, W. S., Tay, K., Tao, M., Quek, R., Loong, S., Yeoh, K-W., Yap, S. P., Lee, K. A., Lim, L. C., Tan, D., Goh, Ch., Cutcutache, I., Yu, W., & Lim, S. T. (2012). Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T cell lymphoma. *Cancer Discovery*, 2(7), 591-597. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0028>
- Kwong, Y.-L., Chan, T. S. Y., Tan, D., Kim, S. J., Poon, L.-M., Mow, B., Khong, P.-L., Loong, F., Au-Yeung, R., Iqbal, J., Phipps, C., & Tse, E. (2017). PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*, 129(17), 2437-2442. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-756841>
- Lanier, L. L. (2008). Evolutionary struggles between NK cells and viruses. *Nature Review Immunology*, 14, 8(4), 259-268. <https://doi.org/10.1038/nri2276>
- Laurini, J. A., Perry, A. M., Boilesen, E., Diebold, J., MacLennan, K. A., Müller-Hermelink, H. K., Nathwani, B. N., Armitage, J. O., & Weisenburge, D. D. (2012). Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*, 120(24), 4795-4801. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-440073>
- Lambris, J. D., Ricklin, D., & Geisbrecht, B. V. (2008). Complement evasion by human pathogens. *Nature Review Microbiology*, 1, 6(2), 132-42. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1824>

- Lee, S., Park, H. Y., Kang, S. Y., Kim, S. J., Hwang, J., & Lee, S. (2015). Genetic alterations of JAK/STAT cascade and histone modification in extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. *Oncotarget*, 6(19), 17764-17776. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3776>
- Lehrich, B. M., Goshtasbi, K., Abiri, A., Yasaka, T. M., Papagiannopoulos, P., Tajudeen, B. A., Brem, E. A., & Kuan, E. C. (2021). Treatment modalities and overall survival outcomes for sinonasal extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 62(3), 727-730. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1834097>
- Li, Z., Xia, Y., Feng, L. N., Chen, J. R., Li, H. M., Cui, J., Cai, Q. Q., Kim, K. S., Cai, Q-Q., Sim, K. S., Nairismagi, L., Laurensia, Y., Meah, W. Y., Liu, W-SH., Guo, Y-M, Chen, L-Z., Feng, Q-S., Pang, Ch. P., Chew, S. H., & Bei, J. X. (2016). Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: A genome-wide association study. *Lancet. Oncology*, 17(9), 1240-1247. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30148-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30148-6)
- Louten, J. (2016). Herpesviruses. *Essential Human Virology*, 235-256. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800947-5.00013-2>
- Lubinski, J., Nagashunmugam, T., & Friedman, H. M. (1998). Viral interference with antibody and complement. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 9(3), 329-337. <https://doi.org/10.1006/scdb.1998.0242>
- Lv, K., Li, X., Yu, H., Chen, X., Zhang, M., & Wu, X. (2020). Selection of new immunotherapy targets for NK/T cell lymphoma. *American Journal of Translational Research*, 12(11), 7034-7047.
- Ma, H., Shen, L., Yang, H., Gong, H., Du, X., & Li, J. (2021). m6A methyltransferase Wilms' tumor 1-associated protein facilitates cell proliferation and cisplatin resistance in NK/T cell lymphoma by regulating dual-specificity phosphatases 6 expression via m6A RNA methylation. *IUBMB Life*, 73(1), 108-117. <https://doi.org/10.1002/iub.2410>
- Mainou, B. A., Everly, D. N., Jr, & Raab-Traub, N. (2007). Unique signaling properties of CTAR1 in LMP1-mediated transformation. *Journal of Virology*, 81(18), 9680-9692. <https://doi.org/10.1128/JVI.01001-07>
- Mansfield, S., Dwivedi, V., Byrd, S., Trgovcich, J., Griessler, M., Gutknecht, M., & Cook, C. H. (2016). Bronchoalveolar lavage to detect cytomegalovirus infection, latency, and reactivation in immune competent hosts. *Journal of Medical Virology*, 88(8), 1408-1416. <https://doi.org/10.1002/jmv.24472>
- Mao, Y., Wang, J., Zhang, M., Fan, W., Tang, Q., Xiong, S., Tang, X., Xu, J., Wang, L., Yang, S., Liu, S., Xu, L., Chen, Y., Xu, L., Yin, R., & Zhu, J. (2017). A neutralized human LMP1-IgG inhibits ENKTL growth by suppressing the JAK3/STAT3 signaling pathway. *Oncotarget*, 8(7), 10954-10965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14032>
- Merlo, A., Turrini, R., Dolcetti, R., Martorelli, D., Muraro, E., Comoli, P., & Rosato, A. (2010). The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*, 95(10), 1769-1777. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023689>
- Montes-Mojarro, I. A., Chen, B.-J., Ramirez-Ibarguen, A. F., Quezada-Fiallos, C. M., Pérez-Báez, W. B., Dueñas, D., Casavilca-Zambrano, S., Ortiz-Mayor, M., Rojas-Bilbao, E., Garcia-Rivello, H., Metrebian, M. F., Narbaitz, M., Barrionuevo, C., Lome-Maldonado, C., Bonzheim, I., Fend, F., Steinhilber, J., & Quintanilla-Martinez, L. (2020). Mutational profile and EBV strains of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in Latin America. *Modern Pathology*, 33(5), 781-791. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0415-5>
- Ng, S.-B., Selvarajan, V., Huang, G., Zhou, J., Feldman, A.L., Law, M., Kwong, Y-L., Shimizu, N., Kagami, Y., Aozasa, K., Salto-Tellez, M., & Chng, W.-J. (2011). Activated oncogenic pathways and therapeutic targets in extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma revealed by gene expression profiling. *Journal of Pathology*, 223, 496-510. <https://doi.org/10.1002/path.2823>
- Ng, S. B., Chung, T. H., Kato, S., Nakamura, S., Takahashi, E., Ko, Y. H., Khoury, J. D., Yin, C. C., Soong, R., Jeyasekharan, A. D., Hoppe, M. M., Selvarajan, V., Tan, S. Y., Lim, S. T., Ong, C. K., Nairismägi, M. L., Maheshwari, P., Choo, S. N., Fan, S., ... Chng, W. J. (2018). Epstein-Barr virus-

- associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes. *Haematologica*, 103(2), 278-287. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.180430>
- Palser, A. L., Grayson, N. E., White, R. E., Corton, C., Correia, S., Ba Abdullah, M. M., Watson, S. J., Cotton, M., Arrand, J. R., Murray, P. G., Allday, M. J., Rickinson, A. B., Young, L. S., Farrell, P. J., & Kellam, P. (2015). Genome diversity of Epstein-Barr virus from multiple tumor types and normal infection. *Journal of Virology*, 89(10), 5222-5237. <https://doi.org/10.1128/JVI.03614-14>
- Peng, R. J., Han, B. W., Cai, Q. Q., Zuo, X. Y., Xia, T., Chen, J. R., Feng, L.-N., Lim, J. Q., Chen, Sh.-W., Zeng, M.-Sh., Guo, Y.-M., Li, B., Xia, X.-J., Xia, Y., Laurensia, Y., Chia, B. K. H., Huang, H.-Q., Young, K. H., Lim, S. T., Ong, Ch. K., & Bei, J. X. (2019). Genomic and transcriptomic landscapes of Epstein-Barr virus in extranodal natural killer T-cell lymphoma. *Leukemia*, 33(6), 1451-1462. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0324-5>
- Petrara, M., Freguja, R., Gianesin, K., Zanchetta, M. & De Rossi, A. (2013). Epstein-Barr virus-driven lymphomagenesis in the context of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Frontiers in Microbiology*, 4, 311. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00311>.
- Polprasert, C., Takeuchi, Y., Makishima, H., Wudhikarn, K., Kakiuchi, N., Tangnuntachai, N., Assanasen, T., Sitthi, W., Muhamad, H., Lawasut, P., Kongkiatkamon, S., Bunworasate, U., Izutsu, K., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Ogawa, S., Yoshida, K., & Rojnuckarin, P. (2021). Frequent mutations in HLA and related genes in extranodal NK/T cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*, 62(1), 95-103. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1821011>
- Pudney V. A., Leese A. M., Rickinson A. B., & Hislop A. D. (2005). CD8+ immunodominance among Epstein-Barr virus lytic cycle antigens directly reflects the efficiency of antigen presentation in lytically infected cells. *Journal Experimental Medicine*, 201, 349-360. <https://doi.org/10.1084/jem.20041542>
- Quinn, L. L., Williams, L. R., White, C., Forrest, C., Zuo, J., & Rowe, M. (2015). The missing link in Epstein-Barr virus immune evasion: the BDLF3 gene induces ubiquitination and downregulation of Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I) and MHC-II. *Journal of Virology*, 90(1), 356-367. <https://doi.org/10.1128/JVI.02183-15>
- Ressing, M. E., van Gent, M., Gram, A. M., Hooykaas, M. J., Piersma, S. J., & Wiertz, E. J. (2015). Immune evasion by Epstein-Barr virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 391, 355-381. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1_12
- Rickinson, A. B., & Kieff, E. (2007). Epstein-Barr virus. En: D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.) *Fields Virology* (vol 2, 5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Rowe, M., & Zuo, J. (2010). Immune responses to Epstein-Barr virus: molecular interactions in the virus evasion of CD8+ T cell immunity. *Microbes and Infection*, 12(3), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.12.001>
- Sánchez-Romero, C., Paes de Almeida, O., Rendón Henao, J., & Carlos, R. (2019). Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in Guatemala: An 86-case series emphasizing clinical presentation and microscopic characteristics. *Head and Neck Pathology*, 13(4), 624-634. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01027-z>
- Sánchez-Romero, C., Bologna-Molina, R., Paes de Almeida, O., Santos-Silva, A. R., Prado-Ribeiro, A. C., Brandão, T. B., & Carlos, R. (2019). Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: An updated overview. *Critical Review in Oncology and Hematology*, 159, Article 103237. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103237>
- Siouda, M., Frecha, C., Accardi, R., Yue, J., Cuenin, C., Gruffat, H., Manet, E., Herceg, Z., Sylla, B. S., & Tommasino, M. (2014). Epstein-Barr virus down-regulates tumor suppressor DOK1 expression. *Pathogens*, 10(5), Article e1004125. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004125>
- Somasundaram, N., Lim, J. Q., Ong, C. K., & Lim, S. T. (2019). Pathogenesis and biomarkers of natural killer T cell lymphoma (NKTL). *Journal of Hematology & Oncology*, 12(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0717-6>
- Song, T. L., Nairismagi, M. L., Laurensia, Y., Lim, J. Q., Tan, J., Li, Z. M., Pang, W.-L., Kizhakeyil, A., Wijaya, G.-C., Huang, D.-Ch., Nagarajan, S., Chia, B. K.-H., Cheah, D., Liu, Y.-H., Zhang, F.,

- Rao, H-L., Tang, T., Wong, E. K-Y., Bei, J-X., ... Ong, C. K. (2018). Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma. *Blood*, *132*(11), 1146-1158. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-829424>
- Stanfield, B. A., & Luftig, M. A. (2017). Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Research*, *6*, 386. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10591.1>
- Sun, L., Zhao, Y., Shi, H., Ma, C., & Wei, L. (2015). LMP-1 induces surviving expression to inhibit cell apoptosis through the NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways in nasal NK/T-cell lymphoma. *Oncology Reports*, *33*, 2253-2260. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3847>
- Swerdlow, S., Campo, E., Pileri, S. A., Lee, N., Harald, S., Reiner, S., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, *127*(20), 2365-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Tsai, M. H., Lin, X., Shumilov, A., Bernhardt, K., Feederle, R., Poirey, R., Koop-Schneider, A., Pereira, B., Almeida, R., & Delecluse, H. J. (2017). The biological properties of different Epstein-Barr virus strains explain their association with various types of cancers. *Oncotarget*, *8*(6), 10238-10254. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14380>
- Tse, E., & Kwong Y.-L. (2013). How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood*, *121*(25), 4997-5005. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-453233>
- Wang, Z., Li, L., Su, X., Gao, Z., Srivastava, G. Murray, P. G., Ambinder, R., & Tao, Q. (2012). Epigenetic silencing of the 3p22 tumor suppressor DLEC1 by promoter CpG methylation in non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Journal Translation Medicine*, *10*, 209. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-209>
- Wiertz, E. J., Devlin, R., Collins, H. L., & Rensing, M. E. (2007). Herpesvirus interference with major Histocompatibility Complex Class II-restricted T-cell activation. *Journal of Virology*, *81*(9), 4389-4396. <https://doi.org/10.1128/JVI.01525-06>
- Walton, A. H., Muenzer, J. T., Rasche, D., Boomer, J. S., Sato, B., Brownstein, B. H., Pachot, A., Brooks, T. L., Deych, E., Shannon, W. D., Green, J. M., Storch, A.G., & Hotchkiss, R. S. (2014). Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *ONE*, *9*(2), e98819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098819>
- Xiong, J., Cui, B. W., Wang, N., Dai, Y. T., Zhang, H., Wang, C. F., Zhong, H. J., Cheng, S., Ou-Yang, B. S., Hu, Y., Zhang, X., Xu, B., Qian, W. B., Tao, R., Yan, F., Hu, J. D., Hou, M., Ma, X. J., Wang, X., ... Zhao, W. L. (2020). Genomic and transcriptomic characterization of natural killer T cell lymphoma. *Cancer Cell*, *37*(3), 403-419.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.02.005>
- Yamaguchi, M., Suzuki, R., & Oguchi, M. (2018). Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*, *131*(23), 2528-2540. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-791418>
- Yamanaka, Y., Tagawa, H., Takahashi, N., Watanabe, A., Guo, Y.-M., Iwamoto, K., Yamashita, J., Saitoh, H., Kameoka, Y., Shimizu, N., Ichinohasama, R., & Sawada, K.-I. (2009). Aberrant overexpression of microRNAs activates AKT signaling via down-regulation of tumor suppressors in natural killer-cell lymphoma/leukemia. *Blood*, *114*(15), 3265-3275. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-222794>
- Yan, J., Ng, S.-B., Tay, J. L., Lin, B., Koh T. L., Tan, J., Selvarajan, V., Liu, S.-C., Bi, C., Wang, S., Choo, S.-N., Shimizu, N., Huang, G., Yu, Q., & Chng, W. (2013). EZH2 overexpression in natural killer/T-cell lymphoma confers growth advantage independently of histone methyltransferase activity. *Blood*, *121*(22), 4512-4520. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-450494>
- Yang, Y., Wang, Y., Liu, X., He, X., Zhang, L. L., Wu, G., Qu, B. L., Qian, L. T., Hou, X. R., Zhang, F. Q., Qiao, X. Y., Wang, H., Li, G. F., Zhu, Y., Cao, J. Z., Wu, J. X., Wu, T., Zhu, S. Y., Shi, M., ... Li, Y. X. (2021). Progression-free survival at 24 months and subsequent survival of patients with extranodal NK/T-cell lymphoma: a China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) study. *Leukemia*, *35*(6), 1671-1682. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01042-y>
- Ying, J., Li, H., Murray, P., Gao, Z., Chen, Y.-W., Wang, Y., Lee, K. Y., Chan, A. T. C., Ambinder,

- R. F., Srivastava, G., & Tao, Q. (2007). Tumor-specific methylation of the 8p22 tumor suppressor gene DLC1 is an epigenetic biomarker for Hodgkin, nasal NK/T-Cell and other types of lymphomas, *Epigenetics*, 2(1), 15-21. <https://doi.org/10.4161/epi.2.1.3883>
- Zuo, J., Currin, A., Griffin, B. D., Shannon-Lowe, C., Thomas, W. A., Rensing, M. E., Wiertz, E. J., & Rowe, M. (2009). The Epstein-Barr virus G-protein-coupled receptor contributes to immune evasion by targeting MHC class I molecules for degradation. *Pathology*, 5, Article e1000255. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000255>
- Zhou, J., Zhang, C., Sui, X., Cao, S., Tang, F., Sun, S., Wang, S., & Chen, B. (2018). Histone deacetylase inhibitor chidamide induces growth inhibition and apoptosis in NK/T lymphoma cells through ATM-Chk2-p53-p21 signalling pathway. *Investigational New Drugs*, 36(4), 571-580. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0552-y>

Contaminación por microplásticos en playas del Pacífico de Guatemala: abundancia y características

Microplastics pollution in Pacific beaches of Guatemala: abundance and characteristics

Carlos Mazariegos-Ortiz ^{1,2*}, Luis García-Arroyave ¹, Carolina Marroquín-Mora ¹,
Ana Luisa Mendizábal ³

¹Instituto de Investigaciones Hidrobiológicas, Universidad de San Carlos de Guatemala; ²Red para la Investigación de Basura Marina de Centroamérica (Rebamar); y ³Laboratorio de Química Avanzada, Universidad del Valle de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: carlosmaza07@gmail.com

Recibido: 16 de abril 2020 / Revisión: 29 de enero 2021 / Aceptado: 18 de junio 2021

Resumen

La contaminación por microplásticos (MPs) de tamaño menor a 5 mm ha tomado relevancia en los últimos años debido a su impacto en los ecosistemas. En Guatemala, se carece de información relacionada con MPs, por lo que este estudio tuvo como objetivo evaluar la abundancia y características de MPs en cuatro playas del Pacífico de Guatemala, Ocós, Tulate, Sipacate y Las Lisas. Se colectaron muestras de arena en mayo y octubre de 2019. Los MPs se aislaron y se clasificaron por forma, y el tipo de polímero se identificó a través de un equipo de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (ATR-FTIR). La abundancia expresada en MPs/m² en mayo fue de 25.6, 5.6, 0.8 y 0 MPs/m² para Tulate, Las Lisas, Ocós y Sipacate; mientras que en octubre fue de 59.6, 23.2, 17.6 y 17.6 MPs/m² en Tulate, Ocós, Las Lisas y Sipacate. Fragmentos, foam, pellets y láminas fueron las formas predominantes de MPs que se encontraron en las playas. El análisis por ATR-FTIR muestra que los principales polímeros identificados en las playas son polietileno, poliestireno y polipropileno. Los resultados de este estudio indican que las playas del Pacífico de Guatemala están contaminadas por MPs de diferentes tipos de polímeros. Además, estos resultados ofrecen información importante a los responsables de la toma de decisiones sobre la eliminación y el manejo de la basura plástica marina.

Palabras claves: Arena, poliestireno, polipropileno, polietileno, abundancia

Abstract

Microplastics < 5 mm (MPs) pollution has gained relevance in the last years because of its impact on the ecosystems. In Guatemala, information related to MPS as an environmental stressor is lacking, that is why this study aimed to assess the abundance and characteristics of MPS in four beaches to the Pacific Ocean of Guatemala, Ocós, Tulate, Sipacate, and Las Lisas. Sand samples were collected in May and October 2019. MPs were isolated and classified by shape and the type of polymer was identified by using Attenuated Total Reflection-Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR). The abundance expressed in MPs/m² in May was 25.6, 5.6, 0.8 and 0 MPs/m² in Tulate, Las Lisas, Ocós, and Sipacate; whereas in October was 59.6, 23.2, 17.6, and 17.6 MPs/m² in Tulate, Las Lisas, Ocós and Sipacate. Fragments, foam, pellets, and film were the predominant shapes found on the beaches. The ATR-FTIR analysis indicates that the main polymers identified in the beaches are polyethylene, polystyrene, and polypropylene. The results of this study indicate that the Pacific Beaches of Guatemala are contaminated by MPs of different types of polymers. These results offer important information to decision makers about disposal and management of marine plastic litter.

Keywords: Sand, polystyrene, polypropylene, polyethylene, abundance



Introducción

El plástico es uno de los materiales usados en diversas actividades industriales y domésticas (Geyer et al., 2017). La producción de este material alcanzó 60 millones de toneladas métricas en 2016, mientras que en 2018 fueron 350 millones de toneladas métricas. De la producción global de plástico, América Latina y El Caribe representan el 4% (PlasticsEurope, 2019). El plástico está fabricado de diferentes productos orgánicos sintéticos y semi-sintéticos que pueden ser duros, suaves o elásticos (Rocha-Santos & Duarte, 2015), lo cual los hace versátiles para el uso en diferentes actividades. El plástico que es descartado o abandonado, y que se acumula en las zonas marino y costeras, se define como basura plástica marina (Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection [GESAMP], 2019), y está representada por macroplastico mayor a 25 mm (Li et al., 2016).

Debido a que el macroplastico se está acumulando en las zonas costeras, océanos y ecosistemas de agua dulce, el tiempo de permanencia, la exposición a procesos químicos y mecánicos están degradando estos productos en pequeñas partículas denominadas microplasticos (MPs) (Zhang et al., 2021). De acuerdo a Corcoran y colaboradores (2009), las playas son ambientes óptimos para la descomposición de materiales plásticos, debido en gran parte a que en esos ambientes están expuestos a rayos ultravioleta, abrasión física, fuerzas mecánicas y la temperatura de la arena (Barnes et al., 2009).

Los MPs son partículas menores a 5 mm de tamaño (Cole et al., 2011), los cuales se clasifican como primarios y secundarios. Los MPs primarios son productos manufacturados para propósitos domésticos e industriales como abrasivos, pellets de polietileno para la industria de plásticos y formulaciones cosméticas; mientras que los secundarios se producen a partir de la degradación de macroplastico por procesos químicos o mecánicos (Rocha-Santos & Duarte, 2015).

Una vez en los ecosistemas, los MPs pueden ser encontrados en diferentes organismos marinos desde el nivel trófico más bajo como el plancton (Wright et al., 2013), peces (Garcés-Ordóñez et al., 2020; Ory et al., 2018), aves e incluso mamíferos (Nelms et al., 2019). En la superficie de los MPs se han identificado bacterias potencialmente patógenas (Silva et al., 2019), así como contaminantes orgánicos persistentes que se dispersan en diferentes partes de los ecosistemas (Zhang, 2017). La basura plástica marina y los MPs están ingresando

a los ecosistemas a través de diferentes vías, como por ejemplo el vertimiento de aguas residuales (Browne et al., 2011), corrientes marinas (Li et al., 2016) y desembocaduras de ríos (Lebreton et al., 2017), donde se acumulan en sedimentos a lo largo de la línea costera (Mazariegos-Ortiz et al., 2020).

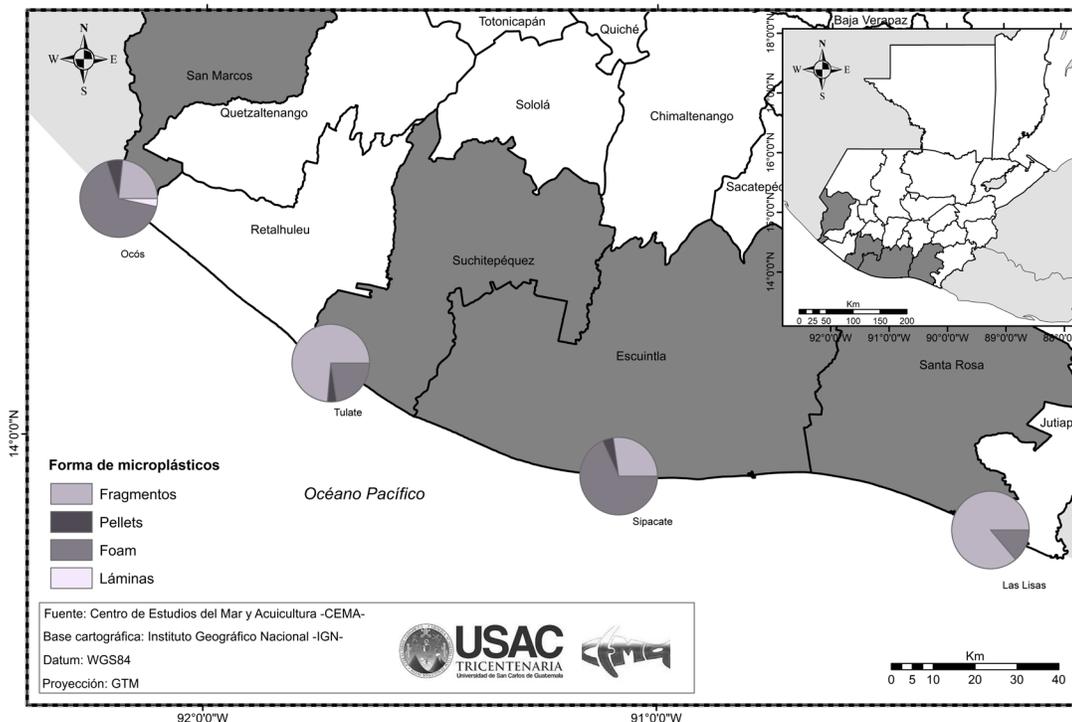
La costa sur de Guatemala abarca una longitud de 254 km desde la frontera con México al suroeste hasta la frontera con El Salvador al sureste. A lo largo de esta zona se encuentran ubicados seis departamentos que van desde las planicies en el sur hasta tierras volcánicas al norte. La zona costera de Guatemala se ha formado por la deposición de material volcánico proveniente del altiplano. Dentro de esta zona se encuentran 14 cuencas geográficas cuyos principales ríos tienen recorridos cortos con un promedio de 100 km que se originan aproximadamente a 3,000 m. s. n. m. Para el 2009 las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística indicaban que la población era de 1,894,292 habitantes con una densidad territorial aproximadamente de 132 hab/km² (Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia [SEGEPLAN], Dirección de Ordenamiento Territorial, 2011).

En Guatemala, la contaminación por MPs en sedimentos dentro de un área protegida fue reportada por Mazariegos-Ortiz y colaboradores (2020), y en peces de la Reserva Natural de Usos Múltiples Monterrico, ubicada en la costa sur de Guatemala (Mazariegos-Ortiz et al., 2021). Los resultados de estas investigaciones sugieren la necesidad de generar mayor información para la toma de decisiones, por tanto el objetivo del presente estudio fue evaluar la abundancia y características de MPs en cuatro playas del Pacífico de Guatemala a través de la clasificación por forma e identificación química del polímero.

Presentación del caso

Cuatro playas del litoral Pacífico de Guatemala fueron seleccionadas para el estudio (Figura 1). Ocós, en el departamento de San Marcos (14°30'23.86" N, 92°11'47.36" O); Sipacate, en el departamento de Escuintla (13°54'57.6" N, 91°05'03.8" O); Tulate, en el departamento de Retalhuleu (14°09'26.6" N, 91°43'18" O); y Las Lisas en el departamento de Santa Rosa (13°48'01.3" N, 090°15'47.4" O). Todas las playas se caracterizan por tener arena de origen volcánico. Además, los principales ríos que desembocan cerca de ellas son Suchiate, Naranjo, Samalá, Sis, Acomé, Achiguate, Los Esclavos y río Paz.

Figura 1
Ubicación geográfica de las playas del litoral Pacífico de Guatemala y composición total de microplásticos por forma



Las playas de la costa del Pacífico de Guatemala fueron escogidas por su accesibilidad y disponibilidad de presupuesto. La colecta de arena en cada una de las playas se llevó a cabo en mayo y octubre de 2019. Los puntos de extracción de arena fueron adaptados según el protocolo que establece GESAMP (2019) y el procedimiento realizado por Mazariegos-Ortiz y colaboradores (2020), el cual constó de dos fases: una de campo y otra de laboratorio. La fase de campo consistió en el trazo de un transecto de 100 m de longitud dividido en cinco puntos equidistantes de 20 m de longitud entre ellos, en la última línea de pleamar de cada playa. En cada punto se estableció un cuadrante de 0.25 m² (usando un marco metálico de 50 cm de largo, 50 cm de ancho y 1 cm de altura), del cual se extrajeron 2.5 kg de arena con una espátula de metal, y se colocaron en bandejas de aluminio.

Una vez en el laboratorio la arena fue secada a 60 °C hasta presentar peso constante. El volumen total fue filtrado a través de tamices de 1 y 5 mm, donde todo el material retenido en el tamiz de 5 mm fue descartado. Los MPs entre 1 y 5 mm fueron sepa-

rados visualmente. Luego, la arena fue mezclada con solución saturada de cloruro de sodio (1.2 g/cm³) para realizar un cambio de densidad y los MPs flotantes fueron separados visualmente. Los MPs colectados fueron secados a 60 °C, luego contados y clasificados acorde a su forma y color (Hidalgo-Ruz et al., 2012) utilizando un estereoscopio (Nikon modelo SMZ-2B) con magnificación de 10 X y aumentado respecto al tamaño de los MPs. Finalmente, la abundancia por playa (MPs/m²) fue obtenida dividiendo la sumatoria total de MPs (en los cinco cuadrantes) entre el área total de los cuadrantes (1.25 m²).

La identificación del polímero se realizó a través de un ATR-FTIR (Perkin Elmer Modelo Frontier) en el laboratorio de Química Avanzada de la Universidad del Valle de Guatemala. Se registró la longitud de onda para la identificación del polímero (400-4000 cm⁻¹). Se escogieron 26 MPs considerando (i) el tamaño mayor a 2 mm y (ii) la forma de los MPs. Para Las Lisas se analizaron 7 MPs; Ocos, 4; Sipacate, 3; Tulate, 12. Las bandas de absorción para cada espectro fueron comparadas con lo descrito por Jung y colaboradores

Además, reportamos MPs primarios, cuya presencia en los ecosistemas podría estar asociado a la mala disposición de la basura, o actividades industriales que se desarrollan a lo largo de la cuenca y que luego son transportados por los ríos hasta el océano (Boucher & Friot, 2017).

Los fragmentos, *foam*, pellets y láminas (Figura 1) fueron registrados en los dos meses de colecta. Este grupo fue encontrado en la arena de todas las playas, resultado que coincide con lo reportado por Kunz y colaboradores (2016), donde los fragmentos fueron el grupo dominante dentro de la clasificación por formas. El *foam* es un grupo de MPs secundario usado en actividades industriales, comerciales, pesqueras y domésticas, cuyos productos comunes son empaques, vasos desechables, recipientes de comida, boyas y materiales de construcción (Rocha-Santos & Duarte, 2017), y que incluso es comúnmente denominado plástico de un solo uso (Schnurr et al., 2018). Los pellets fueron encontrados en tres de las cuatro playas, y corresponden a un grupo de MPs primarios que se utilizan como materia prima para la fabricación de plásticos mayores (Acosta-Coley & Olivero-Verbel, 2015; Andrady, 2011).

Las playas del litoral Pacífico en Guatemala son utilizadas para diversas actividades entre ellas el turismo nacional. Algunos estudios muestran que a lo largo de muchas playas alrededor del mundo, el turismo es una de las fuentes de MPs (Delvalle et al., 2020; Retama et al., 2016), lo cual podría ser un indicativo de la abundancia de estos. Las cuatro playas evaluadas en este estudio tienen importancia turística debido a la ubicación geográfica y la riqueza natural que poseen. Sipacate y Las Lisas son playas cercanas al estero, lo cual podría favorecer la deposición previa de la basura antes de llegar al océano (Martin et al., 2019). Aunque en Sipacate no se reportaron MPs en mayo, para octubre la abundancia de estos fue de 17.6 MPs/m²; la ausencia de partículas en mayo pudo deberse al cambio de mareas previo a la colecta. En cambio Las Lisas, en ambos meses fueron registrados MPs con abundancia de 5.6 y 17.6 MPs/m².

La playa de Ocós tiene influencia de dos ríos: Suchiate y Naranjo; este último con caudal aproximado de 7 m³/s según reporte para abril del 2019 (Instituto Privado de Cambio Climático [ICC], 2019). La abundancia de MPs en esta playa fue de 0.8 MPs/m² al inicio de la temporada de lluvia y 23.2 MPs/m² al final

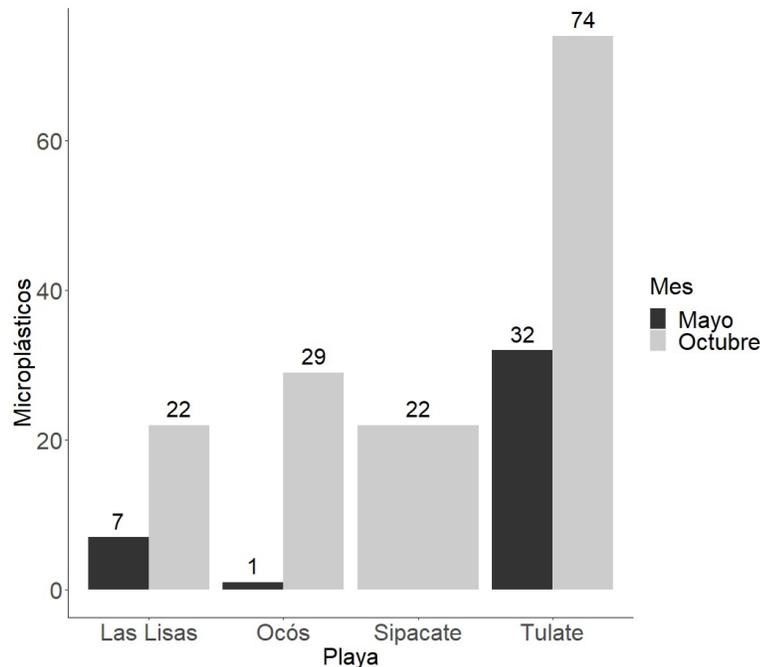
de ella. Similares resultados muestra la playa Tulate, donde cerca de esta zona desembocan los ríos Samalá y Sis con caudal promedio de 12.21 m³/s y 1.15 m³/s (ICC, 2019). Los ríos conducen basura plástica hacia el océano, pero también MPs que se originan a partir de la acción mecánica sobre plástico de mayor tamaño por efecto de las corrientes (Simon-Sánchez et al., 2019).

Varios ríos atraviesan ciudades y poblados a lo largo de su recorrido, en consecuencia los hace sitios vulnerables para la deposición o arrastre de plástico que termina acumulándose en playas (Meijer et al., 2021). En este estudio, Tulate es la playa con mayor abundancia de MPs en los meses de colecta (Figura 2), lo cual podría estar asociado a que dentro de la cuenca del río Samalá hay varios poblados y la segunda ciudad más grande de Guatemala, Quetzaltenango.

Los resultados de la identificación de polímeros a través del ATR-FTIR indican que los MPs encontrados en las playas del Pacífico de Guatemala fueron fabricados de polietileno, polipropileno y poliestireno. El poliestireno corresponde a la forma *foam* dentro de la clasificación visual, y es uno de los tipos de plástico al que se adhieren sustancias químicas como metales (pesados o ecotóxicos), disruptores endocrinos, o contaminantes orgánicos persistentes (Cole et al., 2011). Por otra parte, polipropileno es comúnmente usado para la fabricación de productos como empaques, tapas de botellas, equipos de laboratorio, pajillas para beber; mientras que polietileno es usado en la fabricación de bolsas de supermercado y botellas de plástico (Rocha-Santos & Duarte, 2017). Tanto poliestireno, polipropileno y polietileno han sido reportados en otros estudios en zonas marinas y costeras como los principales polímeros, lo cual coincide con lo encontrado en el presente trabajo (Bimali Koongolla et al., 2018; Claessens et al., 2011; Delvalle et al., 2020; Wessel et al., 2016). Finalmente, este estudio sugiere que la contaminación por MPs en las playas de Ocós, Tulate, Sipacate y Las Lisas, podría estar influenciado por la desembocadura de ríos que conducen cantidades significativas de plástico hacia el océano. Además, este trabajo es el primero en describir la contaminación por MPs en la arena de playas del Pacífico de Guatemala, cuya información es esencial para el manejo sostenible de los ecosistemas costeros del país, y para el manejo adecuado de la basura plástica producto de las actividades turísticas, industriales y domésticas.

Tabla 2

Total de microplásticos registrados en mayo y octubre en cinco playas del litoral Pacífico de Guatemala



Agradecimientos

Este trabajo de investigación fue desarrollado como parte del Problema Especial Supervisado del Centro de Estudios del Mar y Acuicultura. Agradecemos el apoyo de Marvin Xajil y Fernando Peláez en el trabajo de campo y laboratorio.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: todos los autores

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: CM-O, LG-A, CM-M

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: LG-A

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: todos los autores

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: CM-O, CM-M, ALM

Materiales suplementarios

No tiene materiales suplementarios

Referencias

- Acosta-Coley, I., & Olivero-Verbel, J. (2015). Microplastic resin pellets on an urban tropical beach in Colombia. *Environmental Monitoring and Assessment*, 187(7), 435. <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4602-7>
- Andrady, A. L. (2011). Microplastics in the marine environment. *Marine Pollution Bulletin*, 62(8), 1596-1605. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.05.030>
- Barnes, D. K. A., Galgani, F., Thompson, R. C., & Barlaz, M. (2009). Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1526), 1985-1998. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0205>

- Bimali Koongolla, J., Andrady, A. L., Terney Pradeep Kumara, P. B., & Gangabadage, C. S. (2018). Evidence of microplastics pollution in coastal beaches and waters in southern Sri Lanka. *Marine Pollution Bulletin*, *137*, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.10.031>
- Boucher, J., & Friot, D. (2017). *Primary microplastics in the oceans: A global evaluation of sources*. International Union for Conservation of Nature. <https://10.2305/IUCN.CH.2017.01.en>
- Browne, M. A., Crump, P., Niven, S. J., Teuten, E., Tonkin, A., Galloway, T., & Thompson, R. (2011). Accumulation of microplastic on shorelines worldwide: Sources and sinks. *Environmental Science and Technology*, *45*(21), 9175-9179. <https://doi.org/10.1021/es201811s>
- Claessens, M., Meester, S. De, Landuyt, L. Van, Clerck, K. De, & Janssen, C. R. (2011). Occurrence and distribution of microplastics in marine sediments along the Belgian coast. *Marine Pollution Bulletin*, *62*(10), 2199-2204. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.06.030>
- Cole, M., Lindeque, P., Halsband, C., & Galloway, T. S. (2011). Microplastics as contaminants in the marine environment: A review. *Marine Pollution Bulletin*, *62*(12), 2158-2597. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.09.025>
- Corcoran, P. L., Biesinger, M. C., & Grifi, M. (2009). Plastics and beaches: A degrading relationship. *Marine Pollution Bulletin*, *58*(1), 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2008.08.022>
- de Sá, L. C., Oliveira, M., Ribeiro, F., Rocha, T. L., & Futter, M. N. (2018). Studies of the effects of microplastics on aquatic organisms: What do we know and where should we focus our efforts in the future? *Science of the Total Environment*, *645*(15), 1029-1039. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.207>
- de Souza Machado, A. A., Kloas, W., Zarfl, C., Hempel, S., & Rillig, M. C. (2018). Microplastics as an emerging threat to terrestrial ecosystems. *Global Change Biology*, *24*(4), 1405-1416. <https://doi.org/10.1111/gcb.14020>
- Delvalle de Borrero, D., Fábrega Duque, J., Olmos, J., Garcés-Ordóñez, O., Amaral, S. S. G. do, Vezzone, M., de Sá Felizardo, J. P. Meigikos dos Anjos, R. (2020). Distribution of plastic debris in the Pacific and Caribbean aches of Panama. *Air, Soil and Water Research*, *13*, 1-8. <https://doi.org/10.1177/1178622120920268>
- Garcés-Ordóñez, O., Mejía-Esquivia, K. A., Sierra-Labastidas, T., Patiño, A., Blandón, L. M., & Espinosa Díaz, L. F. (2020). Prevalence of microplastic contamination in the digestive tract of fishes from mangrove ecosystem in Cispata, Colombian Caribbean. *Marine Pollution Bulletin*, *154*, Article 111085. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111085>
- Geyer, R., Jambeck, J. R., & Law, K. L. (2017). Production, use, and fate of all plastics ever made. *Science Advances*, *3*(7). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700782>
- Hidalgo-Ruz, V., Gutow, L., Thompson, R. C., & Thiel, M. (2012). Microplastics in the marine environment: A review of the methods used for identification and quantification. *Environmental Science and Technology*, *46*(6), 3060-3075. <https://doi.org/10.1021/es2031505>
- Instituto Privado de Investigación sobre Cambio Climático. (2019). *Síntesis de la información de los ríos de la Costa Sur de Guatemala: Promedios caudales comparativos en la temporada seca de los años 2017, 2018 y 2019*. <https://icc.org.gt/wp-content/uploads/2019/08/Síntesis-del-Sistema-de-Información-ríos-Costa-Sur-2017-a-2019.pdf>
- Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection. (2019). *Guidelines for the monitoring and assessment of plastic litter and microplastics in the ocean* (No. 99). United Nations Environment Programme https://environmentlive.unep.org/media/docs/marine_plastics/une_science_division_gesamp_reports.pdf
- Jung, M. R., Horgen, F. D., Orski, S. V., Rodriguez C., V., Beers, K. L., Balazs, G. H., Todd Jones, T., Work, T. M., Brignac, K. C., Roye, S. J., Hyrenbach, D., Jensen, B. A., & Lynch, J. M. (2018). Validation of ATR FT-IR to identify polymers of plastic marine debris, including those ingested by marine organisms. *Marine Pollution Bulletin*, *127*, 704-716. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.12.061>
- Kunz, A., Walther, B. A., Löwemark, L., & Lee, Y. C. (2016). Distribution and quantity of

- microplastic on sandy beaches along the northern coast of Taiwan. *Marine Pollution Bulletin*, 111(1-2), 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.07.022>
- Lebreton, L. C. M., van der Zwet, J., Damsteeg, J.-W., Slat, B., Andrady, A., & Reisser, J. (2017). River plastic emissions to the world's oceans. *Nature Communications*, 8, Article 15611. <https://doi.org/10.1038/ncomms15611>
- Li, W. C., Tse, H. F., & Fok, L. (2016). Plastic waste in the marine environment: A review of sources, occurrence and effects. *Science of the Total Environment*, 566-567, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.084>
- Lots, F. A. E., Behrens, P., Vijver, M. G., Horton, A. A., & Bosker, T. (2017). A large-scale investigation of microplastic contamination: Abundance and characteristics of microplastics in European beach sediment. *Marine Pollution Bulletin*, 123(1-2), 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.08.057>
- Martin, C., Almahasheer, H., & Duarte, C. M. (2019). Mangrove forests as traps for marine litter. *Environmental Pollution*, 247, 499-508. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.067>
- Mazariegos-Ortíz, C., Rosales, M. de los A., Carrillo-Ovalle, L., Pereira-Cardoso, R., Costa-Muniz, M., & dos Anjos, R. M. (2020). First evidence of microplastic pollution in the El Quetzalito sand beach of the Guatemalan Caribbean. *Marine Pollution Bulletin*, 156, Article 111220. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2020.111220>
- Mazariegos-Ortíz, C., Xajil-Sabán, M., Blanda, E., & Delvalle-Borrero, D. (2021). Ocurrencia de microplásticos en el tracto digestivo de peces de la Reserva Natural de Usos Múltiples Monterrico, Guatemala. *Ecosistemas*, 30(2), Article 2188. <https://doi.org/10.7818/ECOS.2188>
- Meijer, L. J. J., van Emmerik, T., van der Ent, R., Schmidt, C., & Lebreton, L. (2021). More than 1000 rivers account for 80% of global riverine plastic emissions into the ocean. *Science Advances*, 7(18), Article eaaz5803. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz5803>
- Nelms, S. E., Barnett, J., Brownlow, A., Davison, N. J., Deaville, R., Galloway, T. S., Lindeque, P. K., Santillo, D., & Godley, B. J. (2019). Microplastics in marine mammals stranded around the British coast: Ubiquitous but transitory? *Scientific Reports*, 9, Article 1075. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37428-3>
- Ory, N., Chagnon, C., Felix, F., Fernández, C., Ferreira, J. L., Gallardo, C., Garcés-Ordóñez, O., Henostroza, A., Laaz, E., Mizraji, R., Mojica, H., Murillo Hairo, V., Ossa Medina, L., Preciado, M., Sobral, P., Urbina, M. A., & Thiel, M. (2018). Low prevalence of microplastic contamination in planktivorous fish species from the southeast Pacific Ocean. *Marine Pollution Bulletin*, 127, 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.12.016>
- PlasticsEurope. (2019). *Plásticos situación en 2018. Análisis de los datos sobre la producción, la demanda y los residuos de plásticos en Europa*. [file:///C:/Users/Estudiante/Downloads/plastics_the_facts_2018-ESP_FINAL%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Estudiante/Downloads/plastics_the_facts_2018-ESP_FINAL%20(1).pdf)
- Retama, I., Jonathan, M. P., Shruti, V. C., Velumani, S., Sarkar, S. K., Roy, P. D., & Rodríguez-Espinosa, P. F. (2016). Microplastics in tourist beaches of Huatulco Bay, Pacific coast of southern Mexico. *Marine Pollution Bulletin*, 113(1-2), 530-535. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.08.053>
- Rocha-Santos, T., & Duarte, A. C. (2015). A critical overview of the analytical approaches to the occurrence, the fate and the behavior of microplastics in the environment. *Trends in Analytical Chemistry*, 65, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.10.011>
- Rocha-Santos, T., Duarte, A. C. (2017). *Characterization and analysis of microplastics*. Comprehensive analytical Chemistry.
- Schnurr, R. E. J., Alboiu, V., Chaudhary, M., Corbett, R. A., Quanz, M. E., Sankar, K., Srain, H. S., Thavarajah, V., Xanthos, D., & Walker, T. R. (2018). Reducing marine pollution from single-use plastics (SUPs): A review. *Marine Pollution Bulletin*, 137, 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.10.001>
- Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia, Dirección de Ordenamiento Territorial. (2011). *Plan de desarrollo integral del litoral del pacífico* (Serie: Litoral del pacífico, Litoral 1).

- Silva, M. M., Maldonado, G. C., Castro, R. O., de Sá Felizardo, J., Cardoso, R. P., Dos Anjos, R. M., & Araújo, F. V. de. (2019). Dispersal of potentially pathogenic bacteria by plastic debris in Guanabara Bay, RJ, Brazil. *Marine Pollution Bulletin*, 141(4), 561-568. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.02.064>
- Simon-Sánchez, L., Grelaud, M., Garcia-Orellana, J., & Ziveri, P. (2019). River deltas as hotspots of microplastic accumulation: The case study of the Ebro River (NW Mediterranean). *Science of the Total Environment*, 687, 1186-1196. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.168>
- Wessel, C. C., Lockridge, G. R., Battiste, D., & Cebrian, J. (2016). Abundance and characteristics of microplastics in beach sediments: Insights into microplastic accumulation in northern Gulf of Mexico estuaries. *Marine Pollution Bulletin*, 109(1), 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.06.002>
- Wright, S. L., Thompson, R. C., & Galloway, T. S. (2013). The physical impacts of microplastics on marine organisms: a review. *Environmental Pollution*, 178, 483-492. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.02.031>
- Zhang, H. (2017). Transport of microplastics in coastal seas. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 199, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.ecss.2017.09.032>
- Zhang, K., Hamidian, A. H., Tubić, A., Zhang, Y., Fang, J. K. H., Wu, C., & Lam, P. K. S. (2021). Understanding plastic degradation and microplastic formation in the environment: A review. *Environmental Pollution*, 274(4), Article 116554 <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116554>

Instrucciones para autores

Ciencia, Tecnología y Salud es la Revista de Investigación y Postgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala, orientada a divulgar los conocimientos de las áreas científicas, tecnológicas y de la salud humana y animal a la comunidad científica nacional e internacional. Constituye una publicación de carácter semestral no lucrativa en formato digital (Open Journal System-OJS) y en forma impresa, cuyos manuscritos, aceptados para publicación son sometidos a procesos de revisión y arbitraje por pares ciegos y externos, lo que garantiza al lector y autores un alto nivel y rigor académico.

Instrucciones generales (lea detenidamente todas las instrucciones para autor)

1. La Revista publica los siguientes tipos de manuscritos:
 - a. Artículos científicos
 - b. Artículos de revisión
 - c. Ensayos
 - d. Reseñas
 - e. Reporte de casos
 - f. Comunicaciones cortas
 - g. Conferencias de congresos científicos
 - h. Resúmenes de congreso
2. La revista presta consideración editorial a artículos originales inéditos en idioma español e inglés. Si el material a publicar ha sido presentado en forma parcial en algún Congreso Científico, indíquelo al final del resumen o en carta al editor.
3. Para enviar un manuscrito regístrese como autor en la plataforma OJS, (sección registrarse), los artículos incompletos que no cumplan las Instrucciones para Autores, serán devueltos sin evaluación.
4. Todos los trabajos deben presentarse en formato MS Word (versión 2007) o formato LaTeX (por medio de la plantilla que puede descargar en <https://github.com/hepfpeh/cts-DIGI>). Tamaño carta, letra Times New Roman 12 puntos, interlineado de 1.5, márgenes de 2.5 cm, a una columna, sin justificar, páginas numeradas y las citas y referencias de acuerdo al Manual de Publicaciones de la *American Psychological Association* (APA) 7a. edición. El sistema de medidas utilizado debe ser el sistema métrico decimal y las palabras en otro idioma deben aparecer en cursiva, excepto las abreviaturas comunes en el idioma en que se escribe (et al., per se, a priori, etc.)
5. Todos los trabajos deben incluir una portadilla, donde se consigne el título corto (no mayor a 11 palabras), título en español e inglés, los nombres de los autores (nombre, apellido), su afiliación institucional (utilizar números arábigos en superíndice) y dirección electrónica para enviar correspondencia (se indicará al autor con un asterisco).
6. Los manuscritos que informen investigaciones con seres humanos o animales, deben incluir una sección de Aspectos

Éticos del trabajo, incluyendo la aprobación por un Comité de Ética cuando corresponda, el consentimiento informado en caso de estudios con seres humanos y los procedimientos utilizados para el manejo ético de animales de laboratorio.

7. Las tablas, figuras e imágenes, deben ser enviadas en archivos separados (archivos complementarios OJS) y en el formato original utilizado (Ej. .doc, .docx, .xls, .xlsx, .png, .jpg, TIFF). Las imágenes en colores, deben tener un mínimo de 300 dpi de resolución. Para el caso de mapas, se debe colocar los créditos, sistema de coordenadas y escala.

Instrucciones específicas:

Se recomienda a los autores revisar un número anterior de la revista para visualizar el contenido del artículo previo a su envío.

1. Artículo científico

Son artículos que informan sobre resultados de proyectos de investigación. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: Objetivos, metodología, resultados más relevantes y conclusión. No más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract (inglés): Objetivos, metodología, resultados más relevantes y conclusión. No más de 250 palabras, incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Discusión
- g. Agradecimientos (incluir fuente y número de financiamiento)
- h. Referencias (Normas APA)
- i. Tablas y Figuras (Normas APA)

2. Artículos de revisión

Los artículos de revisión presentan temas de importancia tratados por expertos y únicamente se aceptan por invitación del Consejo Editorial. La extensión máxima es de 20 páginas y deben incluir lo siguiente:



- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract (inglés): incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Contenido
- e. Conclusiones
- f. Referencias (mínimo 50 referencias)
- g. Tablas y Figuras (Normas APA)

3. Ensayos

Los ensayos son trabajos en que el autor aborda su interpretación de un tema relevante a la ciencia, la tecnología o la salud. Plantea argumentos y opiniones personales basados en literatura científica, concluyendo con una posición sobre el tema seleccionado. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract
- c. Introducción
- d. Contenido
- e. Conclusiones
- f. Referencias (Normas APA)

4. Reseñas

Las reseñas son revisiones y comentarios sobre nuevos libros (con ISBN), videos u otras obras. Su extensión máxima es de dos páginas y su formato es libre. Debe incluir la referencia bibliográfica completa, fotografía de la obra y dirección electrónica cuando aplique.

5. Reporte de casos

Estos artículos presentan en forma detallada y documentada casos especiales que merezcan la atención del ámbito de la revista. Pueden ser casos clínicos, tecnológicos o de otros campos de la ciencia. La extensión máxima es de 10 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract: incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Presentación del caso
- e. Discusión
- f. Referencias (Normas APA)
- g. Tablas y Figuras (Normas APA)

6. Comunicaciones cortas

Estos artículos presentan datos de interés sobre un estudio limitado o resultados preliminares de una investigación de impacto. Los artículos breves incluyen (pero no se limitan): desarrollo de nuevos materiales, experimentos y teoría de vanguardia, novedad en simulación y modela-

ción, elucidación de mecanismos químicos. La extensión máxima es de 10 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract: incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Discusión
- g. Agradecimientos
- h. Referencias

7. Conferencias de congresos científicos

Son conferencias presentadas en congresos o eventos científicos acordes a la temática de la revista. El Comité Organizador del congreso o evento científico hace una solicitud formal al Comité Editorial para la asignación editorial. Las conferencias son revisadas, editadas y seleccionadas por el Comité Organizador y no son evaluadas por pares. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Portadilla
- b. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- c. Abstract y keywords
- d. Introducción
- e. Contenido
- f. Conclusiones
- g. Referencias (Normas APA)

8. Resúmenes de congreso

Se publicarán ponencias orales o de poster de Congresos que así lo soliciten. Los trabajos incluyen:

- a. Título en español e inglés
- b. Nombre y afiliación de los autores
- c. Nombre del autor responsable al que se dirige la correspondencia
- d. Resumen: objetivo, metodología, resultados más relevantes y conclusión. Máximo 250 palabras, incluir 5 palabras clave.
- e. Abstract (resumen en inglés), incluir 5 keywords.
- f. Nombre del Congreso, lugar y fecha, y modo en que fue presentado (Oral o Póster)

Proceso de publicación

El proceso de publicación tiene tres etapas. La primera realizada por el Comité Editorial para revisar formato, redacción, estructura y estadística; con las observaciones se devuelve al autor para su corrección. La segunda etapa consiste en el envío a pares ciegos externos, en caso de opiniones contradictorias, se enviará a un tercer par. La última etapa consiste en la edición final (filología), diagramación y aceptación de prueba de imprenta. Los autores deberán contestar las demandas de corrección en cada etapa, en un máximo de 30 días, en caso contrario, el manuscrito se declarará rechazado y deberá comenzar el trámite de aceptación nuevamente.

Editorial

Artículos Científicos

Patología hipertensiva durante el embarazo y el producto de la concepción

Eduardo José Borjas Gutiérrez, Norma Ledezma, German Sevilla, Cesar Alas-Pineda, Suyapa Bejarano

Indicadores de bienestar subjetivo de personas con discapacidad, sus familiares y profesionales que trabajan con personas con discapacidad

Daniel Eduardo Sojuel, Donald González-Aguilar, Evelyn Rodríguez-Cisneros

Perfil de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en el plasma de pacientes con cáncer gástrico

Carmen Villagran, Rafael Fernández-Botrán, Elisa Hernandez, Federico Nave, Irmgardt A. Wellmann, Jose F. Muñoz-Valle

Eficiencia de solubilización de fósforo de aislados nativos guatemaltecos de Pseudomonas fluorescens

Jose A. Ruiz-Chutan, Julio E. Berdúo-Sandoval, Anibal Sacbajá, Marie Kalousová, Bohdan Lojka, Eloy Fernandez, Jana Žiarovská, Amilcar Sanchez-Perez

Indicadores de desigualdad y mortalidad por enfermedades cardiometabólicas en Guatemala

Alejandro Cerón, Gila Goldstein

Artículo de Revisión

CYP450 y farmacogenética en Guatemala. Revisión narrativa

Rodrigo J. Vargas, Oscar Cobar

Influencia del polimorfismo de CYP3A4 y CYP3A5 en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal. Revisión narrativa

Karla Escobar Castro, Armando Caceres

Identificación del fenotipo de inestabilidad microsatelital en carcinoma colorrectal mediante el análisis de la expresión de proteínas reparadoras del ADN: Revisión narrativa

Orlando Rodas-Pernillo, Edith Oregon

Vías moleculares patogénicas del linfoma T/NK extranodal de tipo nasal asociadas con virus de Epstein Barr: Revisión narrativa

Fabiola Valvert, Armando Cáceres

Reporte de casos

Contaminación por microplásticos en playas del Pacífico de Guatemala: abundancia y características

Carlos Mazariegos-Ortíz, Luis García-Arroyave, Carolina Marroquín-Mora, Ana L. Mendizábal

Los artículos científicos son indexados en:

latindex ROAD

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

LILACS

BASE

<http://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas>