

Institucionales

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

Conferencias presentadas con motivo de la Celebración de los 50 Años

Actividad Científica

Los Grandes Avances de la Medicina

Fausto Garmendia Lorena¹

INTRODUCCIÓN

Al conmemorarse 50 años de la creación de la Fundación Instituto Hipólito Unanue en el año 1967 por la Asociación Nacional de Laboratorios Farmacéuticos (ALAFARPE), para promover la investigación, enseñanza y divulgación científica en el campo de las profesiones médicas y estimular el perfeccionamiento de éstas, es muy grato participar en este simposio, efectuando un recuento de los más importantes avances que se han efectuado en el campo de la Medicina Interna, con énfasis en la Medicina Peruana, en ese espacio histórico.

Para comenzar, es necesario deslindar que es difícil desligarse de aquellos aportes científicos que se iniciaron antes de este último medio siglo y cuyas contribuciones cambiaron el curso de la historia de la humanidad, la mayoría de los cuales se iniciaron en la mitad del siglo XIX e inclusive antes, gracias a la introducción de la investigación experimental y al tratamiento de epidemias de diversa naturaleza.

VACUNAS

En el campo de las enfermedades transmisibles se han efectuado avances extraordinarios, en especial en relación a las enfermedades inmuno prevenibles. El hito histórico más notable fue la introducción de la vacunación contra la **viruela**, efectuada por Edward Jenner el 14 de mayo de 1796, traída al Perú gracias a la “Expedición Filantrópica de la Vacuna” por Jose Salvany, que ingresó por el puerto de Paita en 1805⁽¹⁾. Otro acontecimiento histórico, así mismo destacado, fue el Informe Final de la Comisión Global para la certificación de la erradicación de la viruela en el mundo, el 8 de mayo de 1980, en la 33^o Asamblea de la OMS.

A nivel mundial, los casos de **poliomielitis** han disminuido en más de un 99%, de los 350 000 estimados en

1988 a los 74 notificados en 2015. Las Américas celebran 25 años sin casos de poliovirus salvaje en la región. El último caso fue detectado el 23 de agosto de 1991 en Pichanaki, Perú. Tres años después, en 1994, se declaró la eliminación de la enfermedad en la región⁽²⁾.

Se estima que hay 240 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B (definida como positividad al antígeno superficial del virus de la **hepatitis B** durante al menos seis meses). Más de 686 000 personas mueren cada año como consecuencia de la hepatitis B, incluidos la cirrosis y el cáncer hepático. La máxima prevalencia de la hepatitis B se registra en las regiones de la OMS del Pacífico Occidental y de África, en las que el 6,2% y el 6,1% de la población adulta, respectivamente, está infectada. En las regiones de la OMS del Mediterráneo Oriental, de Asia Sudoriental y de Europa se calcula que, un 3,3%, un 2,0% y un 1,6% de la población, respectivamente, padece infección. En la región de la OMS de las Américas, el porcentaje de personas con hepatitis B es del 0,7⁽³⁾. El Perú tiene una endemicidad intermedia como país con una gran variación de la prevalencia en sus diferentes poblaciones. En el año 2016 los departamentos con mayor incidencia fueron Lima, Ayacucho, Cusco y Loreto⁽⁴⁾. La vacunación contra la hepatitis B se introdujo en 1982 que tiene una eficacia del 95%. La vacunación a niños recién nacidos y en los primeros años de vida ha disminuido la prevalencia de hepatitis aguda, crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La efectividad de la vacuna es segura y durable, tal como se ha demostrado en diversos estudios. En EEUU se ha producido una disminución significativa de la prevalencia de hepatitis B desde la vacunación iniciada en 1991⁽⁵⁻⁹⁾. En Taiwan, Chang y col. han demostrado una disminución significativa del carcinoma hepatocelular en niños⁽¹⁰⁾.

La vacunación contra la **Fiebre Amarilla**, introducida en 1937, ha tenido un gran efecto disminuyendo la morbimortalidad en las zonas endémicas. La vacuna es muy efectiva

Doctor en Medicina. Profesor Principal, Departamento de Medicina Humana. Investigador Permanente, Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Académico Honorario, Academia Nacional de Medicina.

y debe ser difundida con mayor intensidad para evitar los brotes. En el Perú se ha observado un incremento en el 2016 y 2017⁽¹¹⁾.

El **sarampión** es una de las principales causas de muerte entre los niños, pese a que se cuenta con una vacuna segura y eficaz para prevenirlo desde 1963. En año 2015 hubo 134 200 muertes por sarampión en el mundo. La vacunación contra el sarampión ha reducido la mortalidad mundial en un 79% entre 2000 y 2015. Se estima que entre 2000 y 2014, la vacuna contra el sarampión evitó 20,3 millones de muertes⁽¹²⁾. La región de las Américas logró interrumpir la transmisión endémica del virus del sarampión en el año 2002 y de la rubeola en el año 2009. En el Perú se notificó el último caso autóctono de sarampión en el 2002 y el último caso de rubeola en el 2006⁽¹³⁾. En abril de 2015 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) declaró que la rubeola se había eliminado del continente americano.

La vacunación contra el **virus del papiloma humano** (VPH) se inició en el 2007 y en estudios posteriores se ha podido establecer una reducción en la aparición de verrugas genitales y de los casos de cáncer uterino; la eficacia de la vacuna contra VPH, tanto bivalente como cuadrivalente supera el 97% cuando se completa tres dosis⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. No hay reportes de eventos adversos graves, la edad de aplicación ideal es entre 9-14 años. En el trabajo de Castellsagué y col.⁽¹⁵⁾ se enroló a 3819 mujeres de 24-45 años de edad sin historia de enfermedad cervical uterina ni verrugas genitales en los 5 años previos. Las mujeres recibieron la vacuna cuadrivalente o placebo en el día 1, a los 2 y 6 meses. La demostración de neoplasia cervical intraepitelial (NDI) y lesiones genitales externas (LGE) fue realizado mediante Pap, inspección genital y muestreo cervicovaginal cada 6 meses. La eficacia de la vacuna fue valorada por la incidencia de la combinación de infección persistente NDI/LGE relacionados al VPH 6/11/16/18 en la población examinada fue de 88.7%.

En 2013, se estimó 584 000 muertes por **Malaria**, 90% de los cuales ocurrieron en África Subsahariana (SSA), y 83% en niños menores de 5 años. La Agencia Europea de Medicina aprobó el uso de la vacuna RTS,S/AS01 en el año 2015 (Mosquirix, patentada por el laboratorio Glaxo Smith Kline), que es la primera que protege contra esta enfermedad, con ello la vida de más de 219 millones de personas con Malaria alrededor del globo puede cambiar, en especial en regiones de África y Asia Pacífico. La inyección puede bajar el riesgo de contraer la enfermedad y el riesgo de mortalidad en un 46 por ciento, sobre todo entre la población infantil, en regiones endémicas⁽¹⁸⁾.

Otras vacunas que están actualmente en uso son las desarrolladas para prevenir el **Herpes Zoster**⁽¹⁹⁾ con una eficacia del 89,8%.

ANTIMICROBIANOS

La incorporación de los antimicrobianos, sea de síntesis química como el Salvarsán en 1936 por Paul Ehrlich o de

antibióticos como la Penicilina por Alexander Fleming en 1943, ha significado un extraordinario avance en el tratamiento de las infecciones. En los últimos 50 años se han introducido los glucopéptidos como la vancomicina, aminoglucósidos como la gentamicina y las fluorquinolonas^(20,21). Se debe así mismo mencionar a los antivirales y los antorretrovirales; respecto a los últimos una consideración especial requiere el tratamiento del VIH/SIDA.

Antivirales

El Aciclovir se utiliza en el tratamiento de las infecciones producidas por el virus varicela-zóster y el virus del herpes simple, entre las que se incluyen la varicela, la estomatitis herpética, el herpes labial, el herpes genital y el herpes zóster. Respecto al **Herpes Zoster**, que se presenta en personas mayores de 60 años y en pacientes inmunodeprimidos, si bien no suele ser mortal tanto el brote cutáneo como neuropatía postherpética crónica son muy molestos. Se han desarrollado varias vacunas que son eficaces hasta en un 89,9% de casos.

Para la terapia de la Gripe, Influenza se cuenta con la Adamantina, Rimantadina, Zanamivir, Oseltamivir.

En el tratamiento de la Hepatitis B se utiliza Entecavir, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudina, adefovir⁽³⁾ y para la Hepatitis C la Ribavirina, sofosbuvir, daclatasvir, Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (Viekira Pak)

VIH/SIDA

De acuerdo a la OMS, el VIH es un importante problema de salud pública mundial, hasta ahora ha cobrado más de 35 millones de vidas. En 2015, 1,1 millones de personas fallecieron a causa del VIH en todo el mundo. A finales de 2015 había 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo, de las cuales 2,1 millones de personas contrajeron el HIV en 2015. Se calcula que actualmente solo el 60% de las personas con VIH conocen su estado serológico. A mediados de 2016, alrededor de 18,2 millones de personas con VIH en todo el mundo recibían tratamiento antirretroviral.

Si bien no hay cura para la infección por el VIH, los fármacos antirretrovirales pueden controlar el virus y ayudar a prevenir su transmisión, de modo que las personas con VIH o alto riesgo de contraerlo pueden disfrutar de una vida saludable y productiva. La ampliación del tratamiento antirretroviral a todas las personas con VIH y el aumento de las opciones preventivas podrían ayudar a evitar 21 millones de muertes relacionadas con el sida y 28 millones de nuevas infecciones para 2030. Cuando una persona VIH-positiva sigue un régimen terapéutico eficaz con antirretrovirales, el riesgo de que transmita el virus a una pareja sexual no infectada se puede reducir en un 96%. De allí que la profilaxis pre y postcoital con antirretrovirales haya demostrado ser muy efectiva, del mismo modo en la llamada transmisión de madre embarazada sero positiva a su hijo.

Entre 2000 y 2015, las nuevas infecciones por el VIH se redujeron en un 35% y las muertes relacionadas con el SIDA en un 28%, lo cual significa que se salvaron 8 millones de vidas. Este logro ha sido el resultado de grandes esfuerzos de los programas nacionales contra el VIH con el apoyo de la sociedad civil y de distintos asociados para el desarrollo⁽²²⁻²⁸⁾.

Se han desarrollado muy diversos esquemas de tratamiento, en particular por el desarrollo de resistencia a los antirretrovirales⁽²⁵⁾:

- Inhibidores nucleótido de la transcriptasa reversa (INTR)
Zidovudina (1985), Didanosina, Zalcitabina, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabina.
- Inhibidor no-nucleótido de la transcriptasa reversa (INNTR).
Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina.
- Inhibidor de proteasa (IP)
Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Tipranavir, Darunavir.
- Inhibidor de fusión
Enfuvirtide (2003)
- Inhibidor de co-receptor
Maraviroc (2008)
- Inhibidor de integrasa
Raltegravir (2008), Elvitegravir, Dolutegravir

GENÉTICA

La secuenciación del genoma humano es uno de los avances científicos de los últimos años. La realización de esta empresa ha significado la participación de un consorcio de 20 laboratorios públicos pertenecientes a 6 países, liderado por F.S. Collins y E. Lander. Primero, se propició una discusión y debate previos en la comunidad científica de 1984 a 1990, a iniciativa de Department of Energy y National Institutes of Health (US). Comienzo del proyecto en 1990 y finalización en Octubre 2004. Mediante una Secuenciación aleatoria jerárquica (Hierarchical Shotgun Sequencing). Material: DNA obtenido de donantes anónimos. Los datos fueron hechos públicos a través de los bancos públicos de datos sin restricción alguna a medida del progreso en el proyecto^(29,30).

Las perspectivas son muy importantes y en algunos casos imprevisibles y sujetas a consideraciones de carácter ético, incluyen entre otras a:

- Curación de enfermedades de origen genético
- Prevención en recién nacidos de enfermedades crónico-degenerativas
- Uso estético para escoger el sexo, color del cabello, ojos, etc
- Prevención y cura de enfermedades psiquiátricas (depresión, esquizofrenia)
- Prevención de ciertos tipos de cánceres
- Aceptación de órganos trasplantados sin riesgo de rechazo

- Prevención y curación de adicciones
- Posibilidad de evitar la extinción de especies animales
- Mejora de la calidad y cantidad de alimentos
- Predicción de enfermedades y su tratamiento

AVANCES EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRASMISIBLES

La transición epidemiológica ocurrida tanto a nivel global como nacional ha determinado un incremento de la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) que, en la actualidad, están entre las primeras causas de muerte en el Perú como son las enfermedades neoplásicas, obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus⁽³¹⁾.

El descubrimiento y utilización de la insulina en el tratamiento de la **diabetes mellitus** por Banting y Best en 1921 constituyó un paso trascendental en la sobrevivencia de los diabéticos. Posteriormente, se ha conseguido una disminución del desarrollo de la DM2 en grupos de personas en riesgo como las que tienen intolerancia a la glucosa en ayunas como fue demostrado por el Diabetes Prevention Program Research Study⁽³²⁾; del mismo modo tanto el estudio DCCT⁽³³⁾ como UKPDS⁽³⁴⁾ han permitido establecer que las manifestaciones crónicas de la diabetes tanto de tipo 1 como 2 pueden ser reducidas mediante terapias intensivas con insulina y otros hipoglicemiantes. En los últimos 50 años se han desarrollado nuevas familias de hipoglicemiantes orales que han contribuido al control de la diabetes mellitus que permiten una mayor sobrevivencia con menores limitaciones⁽³⁵⁾.

La introducción de las estatinas, y otros medicamentos hipolipemiantes, ha significado un avance terapéutico en la terapia de las **dislipoproteinemias**, con lo que se ha reducido los eventos cardiovasculares a través de la disminución del colesterol LDL, triglicéridos y colesterol NoHDL, aparte de sus acciones pleiotrópicas⁽³⁶⁾.

El estudio INVEST ha demostrado que la terapia permanente de la **hipertensión arterial** en 22 576 pacientes, que controla la presión arterial por debajo de 140/90 disminuye significativamente los infartos del miocardio y los accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales⁽³⁷⁾, y de acuerdo al estudio SPRINT en una relación proporcional al tiempo que se mantiene una presión arterial $\leq 120/80$ aún en personas mayores de 60 años⁽³⁸⁾.

TERAPIA CON CÉLULAS MADRE (MEDICINA REGENERATIVA)

Los avances en la investigación de la biología de las **células madre normales** permitirá en un futuro cercano, conocer el mecanismo íntimo de la patología celular que lleva al desarrollo del cáncer. Se ha propuesto que las **células madre normales**, por un proceso aún no establecido, se transforman en células madre cancerígenas, con una capacidad incesante de replicación que lleva a la génesis tumoral. Esta teoría

permitiría, así mismo, explicar las limitaciones terapéuticas de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer que, si bien retardan el crecimiento tumoral, no evitan las recidivas ni las metástasis que recortan las expectativas de vida de los pacientes, porque las células madre cancerígenas no son totalmente eliminadas por dichos tratamientos⁽³⁹⁾.

Trasplantes de médula ósea en la leucemia

La utilización de la trasfusión de células madre hematopoyéticas está ampliamente difundida en el tratamiento de las leucemias, después de la aplasia medular inducida por la quimioterapia⁽⁴⁰⁾.

Tratamiento del VIH/SIDA/

La replicación del virus del VIH requiere de un receptor de las células CD4 y de un quimiorreceptor CCR5. Se ha publicado sobre la recuperación del VIH sin tratamiento antirretroviral por lo menos de 3 pacientes que, primero habían recibido quimioterapia por leucemia y linfoma maligno, y cuya aplasia medular consiguiente fue recuperada mediante la trasfusión de células madre de donantes portadores de la variante del quimiorreceptor CCR5Δ32/Δ32, con el cual el virus no pudo replicarse⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Creación de órganos

Un grupo japonés ha demostrado la formación de parénquima hepático humano vascularizado y funcional mediante el trasplante de células madre pluripotenciales inducidas, obtenidas *in vitro* proveniente de un botón de células hepáticas pluripotenciales inducidas que, en el futuro, llevaría a desarrollar órganos completos que permitirían realizar trasplantes⁽⁴⁴⁾.

Regeneración de huesos

Se ha efectuado transfusión de células madre mesenquimales de tejido adiposo para la regeneración de cartílagos articulares en casos de osteoartritis, aparentemente con buenos resultados⁽⁴⁵⁾.

Reparación de lesiones cardíacas

Los resultados son controversiales, un aspecto limitante es la dificultad de demostrar la reparación tisular del parénquima cardíaco infartado⁽⁴⁶⁾.

Tratamiento de la Diabetes Mellitus

El tratamiento con células madre se ha efectuado tanto de la diabetes mellitus tipo 1 como 2 recién diagnosticadas para conservar la producción de insulina como también para el pie diabético. El poco número de pacientes, el tiempo de seguimiento y la ausencia de evidencias claras no permiten llegar a conclusiones definitivas^(47,48).

La denominada Medicina Regenerativa, si bien ha mostrado avances importantes, tiene aún limitaciones que no han sido resueltas, tales como contar con estudios experimentales solo en fase I y II, número limitado de pacientes, escasos de estudios doble ciego con grupo control, poca fiabilidad de los resultados, tiempo de seguimiento corto y la necesidad de cumplir con exigencias éticas más estrictas.

CONTRIBUCIONES DE LA MEDICINA PERUANA

Hay dos enfermedades paradigmáticas de la patología nacional, el bocio endémico o mejor **Desórdenes por Deficiencia de Iodo (DDI) y de la Enfermedad de Carrión**. En 1968 la primera encuesta nacional realizada por el Ministerio de Salud demostró que 22.2% de la población en edad escolar sufría de bocio endémico con tasas tan altas como 78.3 y 40.4 % en Madre de Dios y Cusco respectivamente con las secuelas de deficiencia física y mental. La destacada labor del Dr. Eduardo Pretell ha permitido no solo controlar esta enfermedad en el Perú sino en la América del Sur mediante la generalización del consumo de la sal iodada⁽⁴⁹⁾.

En la última década, se ha conseguido una disminución progresiva de la **Enfermedad de Carrión**; sin embargo en los años 2016 y 2017 se ha notado un incremento a 116 y 186 casos respectivamente⁽⁵⁰⁾.

Para finalizar, un indicador demográfico fundamental que evalúa el avance de la Medicina es la Esperanza de Vida al Nacer; de 1960 a 2015 a nivel global se ha incrementado en promedio de 54 a 71.4 años y en el Perú este indicador se elevó 50.2 a 74.6 años, lo que refleja mejoría en las condiciones de salud, en particular por la disminución de la tasa de mortalidad de 6.4 a 6.0/mil en ese mismo lapso. Una última información aparecida en Lancet, señala que la expectativa de vida de 35 países industrializados, en una proyección al año 2030, en las mujeres surcoreanas alcanzarán una edad mayor a 86.7 años y los varones 80, seguidos por Francia, España y Japón⁽⁵¹⁾.

Referencias bibliográficas

1. Quiroz C. La viruela en el Perú y su erradicación: recuento histórico Rev. Perú Epidemiol. 1996;9(1):41-53.
2. OMS Centro de Prensa. Poliomieltitis. Nota Descriptiva abril de 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/es/>.
3. OMS Centro de Prensa. Hepatitis B. Nota Descriptiva abril de 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
4. MINSA, DGE, Red Nacional de Epidemiología (RENACE), 2016. <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2016/SE09/hepatitisb.pdf>.
5. Cabezas C, Echevarría C, Gómez G, Gotuzzo E. Programa Piloto de Inmunización contra Hepatitis Viral B, integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Abancay (Perú). Revista de Gastroenterología del Perú -1995;15(3):215-222.
6. Cabezas C, Ramos F, Vega M, Suárez M, Romero G, Carrillo C, y col. Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B (HVB)

- integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú) 1994-1997. *Revista de Gastroenterología del Perú* 2000;20(3):201-212.
7. **Vildósola H.** Vacunación contra hepatitis B: veinte años después. *Rev. gastroenterol. Perú* 2007;27(1):57-66.
 8. **Cabezas C.** Situación y control de la hepatitis B y Delta en el Perú. *Acta Med Per* 2008;25(2):96-108.
 9. **Ubilluz GM.** Impacto de la vacuna hepatitis B sobre los indicadores de morbimortalidad en el Perú. 2000-2014. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres, 2015.
 10. **Chang MH, Chen ChJ, Lai MS, et al.** Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
 11. **Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades.** Sala situacional para el Análisis de Situación de Salud - SE 20-2017. Fiebre Amarilla. http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=154
 12. **OMS, Centro de Prensa.** Sarampión. Nota Descriptiva abril de 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
 13. **Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología, Análisis de la Situación de Salud del Perú, Sarampión-Rubeola, Lima setiembre 2013.** http://gestionensalud.medicina.unmsm.edu.pe/wp-content/uploads/2015/08/DP_RB_03_asis2013.pdf.
 14. **Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.** Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Disease. *NEJM* 2007;356:1928-1943.
 15. **Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al.** End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer* 2011;105:28-37.
 16. **Belalcázar A.** Impacto de la vacuna del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil: revisión sistemática de la literatura. Trabajo de grado para optar el título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia, 2014.
 17. **Yoshikawa H, I Ebihara K, Tanaka Y, Noda K.** Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci* 2013;104(4):465-472.
 18. **The RTS, S Clinical Trials Partnership.** First results of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med* 2011;365(20):1863-1875.
 19. **Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Diez-Domingo J, et al.** Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1603800.
 20. **Perez C.** Antibióticos. Presentación. <http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espalsudanimal/informacion/material/FarmacologiaClinica/Antibioticospresentacion.pdf>.
 21. **Bisso A.** Antibióticoterapia en las infecciones graves. *Acta Med Per* 2011;28(j):27-38.
 22. **OMS, Centro de Prensa.** VIH/SIDA, Nota Descriptiva noviembre de 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>.
 23. **Sánchez J.** Infección primaria por el VIH: Conceptos actuales. *Diagnóstico* 2005;44(4):162-167.
 24. **Alarcón J, Piscocoy J.** 35 años de la pandemia del VIH: lecciones de un esfuerzo multidisciplinario. *Diagnóstico* 2016;55(3):117-121.
 25. **Ticona E, La Rosa A.** Manejo de las infecciones oportunistas y la terapia antirretroviral contra la infección por el VIH: Treinta y cinco años de experiencia. *Diagnóstico* 2016;55(3):123-130.
 26. **Echevarría J, Mejía F.** Como ha modificado el TARV el perfil de la enfermedad de las personas viviendo con el VIH (PVVS). *Diagnóstico* 2016;55(3):131-136.
 27. **Lama JR.** Profilaxis pre-exposición con antirretrovirales para prevenir la adquisición del VIH. *Diagnóstico* 2016;55(3):137-144.
 28. **Hidalgo JA.** Repercusiones del diagnóstico temprano de la infección por VIH en su transmisión a la comunidad. *Diagnóstico* 2016;55(3):145-148.
 29. **International Human Genome Sequencing Consortium.** *Nature* 2001;409:860-921 | doi:10.1038/35057062
 30. **International Human Genome Sequencing Consortium.** Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945.
 31. **Ministerio de Salud, Estadísticas, 2014.** <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp?00>.
 32. **Diabetes Prevention Program Research Group.** Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 33. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986 doi: 10.1056/nejm199309303291401.
 34. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998;352:854-865.
 35. **Nathan DM.** Finding New Treatments for Diabetes - How Many, How Fast . . . How Good?. *N Engl J Med* 2007;356:437-440. DOI: 10.1056/NEJMp068294.
 36. **Illingworth DR.** Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am.* 2000;84(1):23-42.
 37. **Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.** A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(21):2805-2816. doi:10.1001/jama.290.21.2805
 38. **The SPRINT Research Group.** A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
 39. **Reya A, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL.** Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414:105-111 | doi:10.1038/35102167.
 40. **Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al.** Treatment of high-risk acute leukemia with T-Cell-Depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA Haplotype. *N Engl J Med* 1998; 339:11186-1193 October 22, 1998 DOI: 10.1056/NEJM199810223391702.
 41. **Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mübig A, Allers K, et al.** Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:692-698.
 42. **Allers K, Hütter G, Hofmann J, Lodenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al.** Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* 2011 117:2791-2799; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-309591>.
 43. **Duarte RF, Salgado M, Sánchez-Ortega I, Arnán M, Canals C, Domingo-Domenech E, et al.** CCR5 Δ32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV: a case report. *Lancet VIH* 2015;2(6):e236-e242.
 44. **Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al.** Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature* 2013;499:481-484. doi:10.1038/nature12271.
 45. **Jo CH1, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al.** Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells.* 2014;32(5):1254-66. doi: 10.1002/stem.1634.
 46. **Dixon JA, Spinale FG.** Myocardial Remodeling: Cellular and Extracellular Events and Targets. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:47-68. doi:10.1146/annurev-physiol-012110-142230.
 47. **Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri BPL, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, et al.** Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2007;297:1568-1576.
 48. **Couri CEB, Oliveira MCB, Stracieri ABP, Moraes DA, Pieroni F, MD, Barros GMN, et al.** C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2009;301(15):1573-1579.
 49. **Pretell E, Higa AM.** Eliminación sostenida de los desórdenes por deficiencia de yodo en Perú. 25 años de experiencia. *Acta Med Per* 2008;25(3):128-134.
 50. **Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología, Sala Situacional, Enfermedad de Carrión, SE-2017.** http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=14&Itemid=121
 51. **Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Majid Ezzati M, et al.** Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *The Lancet*, 2017;389(10076):1323-1335.