

19 VOLUMEN

Nº 2 abril - junio 2019
ISSN-1727-558X [Impreso]
ISSN-2227-3530 [En Línea]

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

Revista de la Facultad de Medicina Humana
de la Universidad de San Martín de Porres



HORIZONTE MÉDICO (Lima)

VOLUMEN 19 Nº 2 abril - junio 2019



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

EDITOR

Frank V. Lizaraso Caparó
Doctor en Medicina
Decano de la FMH de la USMP

DIRECTOR

Enrique Ruiz Mori
Doctor en Gestión en Salud
Responsable de las Asignaturas de
Fisiología y Fisiopatología
de la FMH de la USMP

COMITÉ EDITOR

Thomas G. Allison, PhD MPH

Consultant in Cardiovascular Diseases and Internal Medicine
Director of Stress Testing and Director of Sports Cardiology
Mayo Clinic. USA

Julio Abugattas Saba

Doctor en Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

José Carhuano Aguilar

Médico Cirujano, Maestro en Educación, Director del Departamento
Académico FMH-USMP

Roberto Díaz del Castillo Nader, MD.FACC.FSIAC

Cirujano cardiovascular
Vice-Presidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología

Ricardo Fujita Alarcón

Doctor en Ciencias con mención en Bioquímica y Biología
Encargado del Centro de Investigación de Genética y Biología
Molecular de la FMH - USMP

Eleazar García Díaz, FACC-FESC

Médico Cardiólogo
Presidente de la Sociedad Venezolana de Cardiología
Coordinador Docente del Fellow de Cardiología
Intervencionista del Centro Cardiovascular Regional-
ASCARDIO. Venezuela

Tomas Garzon-Muvdi, MD MSc

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

Tamara Jorquiera Johnson

Médico Cirujano
Magíster en Ciencias Básicas Médicas
Directora de la Oficina de Extensión y Proyección
Universitaria de la FMH - USMP

Antonio Paredes Arcos

Médico Dermatólogo
Asistente del Servicio de Dermatología
Hospital Edgardo Rebagliati M.
Encargado de la Unidad de Fototerapia y Dermatoscopia

Teodoro Oscanoa Espinoza

Doctor en Medicina
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Luis Taxa Rojas

Doctor en Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Mg. Gladys Castillo Castro

Coordinadora editorial

Ing. Carmen Isabel Villar Díaz

Webmaster

Dra. Belem Celiz Nicho

Corrección de estilo

Lic. Erika Matsusita Manabe

Traducción

Lic. María Elena Vejarano Espinoza

Bibliotecóloga

CONSEJO CONSULTIVO

Juan José Badimon, Ph.D., FACC, FAHA (USA)

Professor of Medicine | Cardiovascular Institute
Director, Atherothrombosis Research Unit
Mount Sinai Heart
Icahn School of Medicine at Mount Sinai; New York USA

Andrés Calle Miñaca (Ecuador)

Médico Ginecólogo Obstetra
Profesor Principal, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Central del Ecuador.
Jefe del Centro Obstétrico Hospital "Carlos Andrade Marín",
Quito-Ecuador

Pompeyo Chávez Peyrone (USA)

Médico Internista y de Medicina Familiar
Profesor Asociado de Clinicas en la UTMB Medical School. USA.
Director Médico de Lasique Med Spa, LLC. USA.

Antonio Cheesman Rocca (USA)

Teaching Assistant:
Principles and Practice of Clinical Research Course
Department of Continuing Education
Harvard Medical School

María Luisa Guevara Gil

Investigador en el área de Biología, Doctora en Ciencias con mención
en Bioquímica y Biología Molecular.

Frank Lizaraso Soto

Especialista en Cardiología, Maestro y Doctor en Medicina, Master of
Business Administration en CENTRUM - PUCP, Director del Instituto de
Investigación de la FMH- USMP

Enrique Melgarejo R., MD, MESC (Colombia)

Cardiólogo-Electrofisiólogo.
Fellow Heart Rhythm Association (HRA).
Profesor Emérito Hospital Militar Central.
Presidente Emérito Colegio Panamericano del Endotelio

Yohny Montoya Ramírez (Francia)

Praticien Hospitalier P.H. des Hopitaux de France
Chef de Unité de Medicine Foetale Hopital Hasenrain de Mulhouse
Chargé des cours à la Faculté de Médecine Luis Pasteur de Strasbourg

Enrique C. Morales Villegas (México)

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Director e Investigador Principal del Centro de Investigación
Cardiometabólico de Aguas Calientes. México

Carlos A. Murga-Zamalloa (USA)

House Officer/Research Fellow
Department of Pathology, University of Michigan - Health System

José Francisco Parodi

Especialista en Geriatria. Maestro en Salud Pública con mención en
epidemiología

Gabriela Vargas Serna

Especialista en Endocrinología, Magister Profesional especialidad
Nutrición Pública, Maestro en Medicina, Doctor en Medicina,

Fotografía: Daniel Quispichito Espinoza

Ubicación: Centro de Investigación de Bioquímica y
Nutrición del Instituto de Investigación
de la FMH-USMP

Año: 2019



USMP
UNIVERSIDAD
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

*Difundiendo la Investigación, más allá;
de nuestras fronteras*



Scientific Electronic Library Online



¡La revista ya cuenta con DOI!

El editor de la revista "Horizonte Médico (Lima)", se complace en anunciar que como medio de mejora de la calidad nos encontramos trabajando para optimizar los sistemas de gestión editorial, obteniendo los identificadores digitales DOI para todos nuestros artículos publicados.

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

Volumen 19 número 2, abril-junio 2019

Horizonte Médico (Lima), Horiz Med (Lima) es una publicación trimestral y es editada por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.

Divulga los trabajos y experiencias desarrolladas en el área biomédica y de salud pública realizados a nivel nacional e internacional, y promueve la investigación en los diferentes campos de la medicina humana.

Todos los derechos quedan reservados por la Universidad de San Martín de Porres. Esta publicación no puede ser reproducida total ni parcialmente, ni archivada o transmitida por ningún medio, sea electrónico, mecánico, de grabación, fotocopiado, microfilmación, por registro u otros métodos, sin que se cite la fuente de origen.

Horizonte Médico (Lima), está indizada o resumida en:

- SCIELO
- LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal).
- LILACS
- REDALYC
- REPEBIS
- LIPECS
- EBSCOhost (MedicLatina)
- BVS-INS (Centro de Información y Documentación Científica).
- GFMER (Geneva Foundation for Medical Education and Research).
- DOAJ
- Portal de Revistas Peruanas (CONCYTEC)
- ALICIA
- Web of Science (Scielo Citation Index)
- REDIB
- Index Copernicus
- Sherpa/Romeo
- Google Scholar
- CrossRef
- ERIH PLUS
- MIAR
- DIALNET

Se distribuye gratuitamente y por canje. Además, está disponible a texto completo en la siguiente página web: <http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/>

Horizonte Médico (Lima) luego de recibir diversas contribuciones inéditas como editorial, artículo original, original breve, artículo de revisión, caso clínico, artículo de opinión, historia, semblanza y carta al editor; son revisadas por expertos (pares) nacionales como extranjeros que han publicado investigaciones similares previamente, estos opinan en forma anónima sobre la calidad y validez de sus resultados.

El número de revisores depende del tipo de artículo, solo se publican aquellos artículos con comentarios favorables y que han resuelto las observaciones enviadas.

El tiempo de revisión en la mayoría de los casos es de dos a cuatro meses, según la celeridad de los revisores y autores.

La revisión no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados.

© Copyright 2019 FMH - USMP

Depósito legal : 2003- 1674
ISSN: 1727- 558X (impreso)
ISSN: 2227- 3530 (En línea)
DOI: <http://doi.org/10.24265/horizmed>

Tiraje: 1,000 ejemplares.
Impreso en: Gráfica Yovera S.A.C.
Calle Felipe Santiago Crespo N° 170
San Luis - Lima - Lima
Teléfonos: 473-0888 / 473-0928
informes@graficayovera.pe

HORIZONTE MÉDICO (Lima)
Volumen 19 número 2, abril - junio 2019
CONTENIDO

EDITORIAL

La investigación y educación biomédica en el Perú Frank Lizaraso Caparó; Joel Alhuay-Quispe	4
--	---

ARTÍCULOS ORIGINALES

Anemia en el primer control de gestantes en un centro de salud de Lima, Perú y su relación con el estado nutricional pregestacional Blanca Regina Taipe-Ruiz, Luzmila Troncoso-Corzo	6
---	---

Estudio histopatológico de los efectos de la administración de hierro hemo y sulfato ferroso con vitamina C en cerebro e hígado de rata Guija-Poma E; Troncoso-Corzo L; Palomino-Paz F; Guija-Guerra H; Oliveira-Bardales G; Ponce-Pardo J; Núñez-Fonseca M; Inocente-Camones M; Camarena-Chaviguri L	12
--	----

Análisis de la mortalidad perinatal en Lima Norte: uso del método BABIES Luz E. Chan; Lily G. Reyes; Judith Cahuana-Aparco; Paul Jesús Tejada-Llacsca	19
--	----

Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura Aníbal Díaz-Lazo; Carlos Barrientos-Huamani; Enrique Ruiz Mori	28
---	----

Caracterización de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital Barranca Cajatambo 2008 - 2017 Lincol Marx Cruz Aquino; Maritza Dorila Placencia Medina	39
---	----

Satisfacción de la atención en pacientes con cáncer de tiroides atendidos en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2018 Patricia Chávez Arámbulo; Juan P. Matzumura Kasano; Hugo Gutiérrez Crespo; Danny Mendoza Sosaya	49
--	----

Duración subóptima del sueño y fenotipo circadiano en mujeres adultas residentes de Valencia, Venezuela atendidas en jornadas de salud. Perfil cardiometabólico asociado Nelina Ruiz-Fernández; Doris Nobrega; Indira Varela; Yolima Fernandez; Claudia Mendoza; Jhon Jesus; Gabriel Villalobos; Cesar Vega; María Yoris; Dessire Zamora	57
---	----

Evaluación del plan curricular de un programa de posgrado en Ciencias de la Salud José Amado; Natalia Rodríguez; Teodoro Oscanoa	70
---	----

Concentración de adiponectina posterior a reducción de masa corporal en un grupo de mujeres obesas premenopáusicas en Lima, Perú Wilser Andrés García-Quispe, Dina Torres Gonzales, Carlos Patricio Padilla Rojas, Frank Lizaraso-Soto, Jorge Calderón Ticona, José Solís Villanueva, Mónica Yolanda Paredes Anaya	77
---	----

ARTICULO DE REVISIÓN

Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis Joel de León, Arturo Pareja	84
--	----

CASO CLÍNICO

Coriocarcinoma gástrico primario: reporte de caso Fernando Barreda Bolaños; Humberto Liu Bejarano; Jéssica Alférez Andía; Roxana Inoñan García; Henry Guerra Miller; Eduardo Payet Meza	93
--	----

HORIZONTE MÉDICO (Lima)
Volumen 19 número 2, abril - junio 2019
CONTENS

EDITORIAL

Biomedical research and education in Perú Frank Lizaraso Caparó; Joel Alhuay-Quispe	4
--	---

ORIGINAL ARTICLES

Anemia at the first prenatal visit in a health center in Lima, Peru, and its relationship with the pregestational nutritional status Blanca Regina Taipe-Ruiz, Luzmila Troncoso-Corzo	6
Histopathological study of the effects of administering heme iron and ferrous sulfate with vitamin C in rat liver and brain Guija-Poma E; Troncoso-Corzo L; Palomino-Paz F; Guija-Guerra H; Oliveira-Bardales G; Ponce-Pardo J; Núñez-Fonseca M; Inocente-Camones M; Camarena-Chaviguri L	12
Analysis of perinatal mortality in Northern Lima: using the BABIES method Luz E. Chan; Lily G. Reyes; Judith Cahuana-Aparco; Paul Jesús Tejada-Llacsca	19
Vascular age and endothelial dysfunction in individuals living at high altitude Anibal Díaz-Lazo; Carlos Barrientos-Huamani; Enrique Ruiz Mori	28
Characteristics of occupational poisoning by pesticides in agricultural workers treated at the Hospital Barranca Cajatambo during 2008 - 2017 Lincol Marx Cruz Aquino; Maritza Dorila Placencia Medina	39
Satisfaction at care of patients with thyroid cancer treated in the Nuclear Medicine Service of the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2018 Patricia Chávez Arámbulo; Juan P. Matzumura Kasano; Hugo Gutiérrez Crespo; Danny Mendoza Sosaya	49
Suboptimal sleep duration and circadian phenotype in adult women residents of Valencia, Venezuela, treated in health campaigns: an associated cardiometabolic profile Nelina Ruiz-Fernández; Doris Nobrega; Indira Varela; Yolima Fernandez; Claudia Mendoza; Jhon Jesus; Gabriel Villalobos; Cesar Vega; María Yoris; Dessire Zamora	57
Evaluation of a health sciences graduate program curriculum José Amado; Natalia Rodriguez; Teodoro Oscanoa	70
Adiponectin concentration after body mass reduction in a group of pre-menopausal obese women living in Lima, Peru Wilser Andrés García-Quispe, Dina Torres Gonzales, Carlos Patricio Padilla Rojas, Frank Lizaraso-Soto, Jorge Calderón Ticona, José Solís Villanueva, Mónica Yolanda Paredes Anaya	77
REVIEW ARTICLE Cancer immunology II: molecular and cellular bases of carcinogenesis Joel de León, Arturo Pareja	84
CLINICAL CASE Primary gastric choriocarcinoma: a case report Fernando Barreda Bolaños; Humberto Liu Bejarano; Jéssica Alférez Andía; Roxana Inoñan García; Henry Guerra Miller; Eduardo Payet Meza	93

La investigación y educación biomédica en el Perú Biomedical research and education in Peru

Frank Lizaraso Caparó ^{1,a,b}, Joel Alhuay-Quispe* ^{2,c}

La relación histórica entre la medicina y la educación médica, como proceso de formación del profesional para la práctica biomédica ha sido variada desde inicios de la medicina clásica racional en Grecia hasta la moderna medicina tecnológica ⁽¹⁾, y más reciente aún, la informática biomédica.

En el Perú, las primeras cátedras de medicina, que se remontan al siglo XVI en los claustros de la Universidad San Marcos, fueron la base académica para la formación de médicos y cirujanos peruanos ⁽²⁾.

Durante la época virreinal, una vez otorgado por la universidad el título de Bachiller y Licenciado en Medicina, el ejercicio médico se realizaba mayormente a domicilio, dado que los Hospitales respondían a las órdenes religiosas; es así como los médicos no gozaban de gran prestigio en la sociedad de entonces ⁽¹⁾.

Con el Reglamento de Instrucción Pública de 1855 a inicios La República, que establecía tres grados de instrucción pública y gratuita desde los primeros grados de instrucción básica hasta la universitaria, se conseguía el retorno de los estudios médicos a San Marcos, luego de 44 años de existencia independiente del Colegio de San Fernando ⁽²⁾. Esto marcaría el inicio de la masificación de la formación biomédica, y de profesiones afines, pues a inicios del nuevo siglo observamos gran demanda por la educación superior, con diversificación de esta, y mayor toma de conciencia de la importancia para el desarrollo sociocultural, económico y del futuro de las nuevas generaciones con competencias actuales, nuevos conocimientos e ideales ⁽³⁾.

De las tres dimensiones importantes de una Universidad (Docencia, Investigación y Proyección Social), la investigación se ha convertido en un indicador de calidad de los ranking universitarios a nivel mundial, sin embargo las universidades peruanas aún distan de lo que representan otras universidades como los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) en donde destacan Turquía, México y Chile por no citar otros de América del Norte, Europa y Asia.

Según el Primer Censo Nacional de Investigación y Desarrollo 2016, la inversión en investigación en nuestro país es baja, gastándose solo el 0,08% del PBI, cifra muy inferior a la de otros países ⁽⁴⁾.

En 2018, Penny y Collins ⁽⁵⁾ reportan que existen 58 escuelas de medicina entre las reconocidas por SUNEDU y las que aún están en proceso de licenciamiento; aunque hasta junio del 2019 según ASPEFAM ⁽⁶⁾ son 30 las universidades miembros entre titulares, adherentes e invitados. En estas universidades, el ejercicio profesional médico se obtiene con dos vías: con examen de grado o sustentación de tesis; por lo que una vez graduado, el título es registrado ante SUNEDU por la universidad y luego antes el Colegio Médico del Perú, entidad que brinda un número de colegiatura ⁽⁵⁾. Una vez colegiado, el médico puede ejercer la profesión como médico general, aunque puede buscar ingresar a un programa de residencia médica para especializarse y posicionarse mejor en el mercado médico laboral, para lo que se debe realizar el Serums ⁽⁵⁾. Hasta hace poco la graduación de los médicos especialistas se realizaba con la presentación de una tesis: esto ha sido anulado y los médicos residentes se convierten en médicos especialistas con una graduación automática ⁽⁵⁾.

Desde la promulgación de la Ley Universitaria (Ley Nro. 30220 del 2014), donde se describe a la universidad como una “comunidad académica orientada a la investigación y a la docencia”, la investigación científica se centra como uno de los ejes prioritarios para la universidad peruana, particularmente en las escuelas de medicina, a cuyos educandos el conocimiento del método científico les permitirá un adecuado abordaje del proceso de diagnóstico-tratamiento del paciente, así como desarrollar competencias en información y comunicación, pensamiento crítico, y razonamiento cuantitativo ⁽⁷⁾. Por otro lado, la evaluación en el campo clínico también constituye un eje fundamental en la educación médica en pregrado, por lo que el docente no solo debe entrenar al estudiante, sino que, a través de la implementación de un programa de evaluación formativo, contribuir a la mejora continua de sus competencias ⁽⁸⁾.

1. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

2. Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación en Bibliometría. Lima, Perú.

a. Decano.

b. Doctor en Medicina, Máster con mención en Cirugía Plástica, Doctor en Gestión de Salud.

c. Bibliotecólogo, con maestría en Gestión de la Información y del Conocimiento.

Se espera entonces que el modelo de la nueva educación superior tenga estas características: a) una educación activa donde el estudiante sea el centro del proceso, b) una educación fomentadora donde el alumno sea capaz de debatir, argumentar y razonar, y c) con un sistema de notas modificado, con exámenes y calificaciones bajo un sistema evaluativo globalizado⁽³⁾. Entre tanto, con el modelo educativo por competencias profesionales para la educación médica, se busca generar procesos formativos de mayor calidad, sin perder de vista las necesidades de la sociedad, de la profesión y de su desarrollo, y del trabajo académico resultante⁽³⁾.

Asimismo, además de estos cambios estructurales y en materia de la política estatal que favorece a la investigación universitaria, existen iniciativas recientes de escuelas de medicina que implementaron estrategias como tesis formato artículo científico, profundización del trabajo con sociedades científicas y formación en publicación científica para estudiantes⁽⁷⁾.

Por lo mencionado, sin duda en los últimos años, el crecimiento, en términos de producción científica, se ha convertido en un aspecto de constante preocupación y evaluación por las universidades; para quienes la competencia entre ellas ya no se limita a la captación de mayor cantidad de ingresantes, sino que también se enfoca en la generación y búsqueda de más y mejores escenarios y actividades que puedan generar mayores resultados en investigación. Es así que ahora se potencian actividades como realización de eventos académicos de trascendencia (con posibilidad de indización), captación de fondos públicos nacionales para investigación (e.g., Fodnecyt, Produce, Pnipa), incorporación de profesionales con dedicación exclusiva a la investigación (docentes investigadores), adquisición e inversión en insumos y laboratorios de investigación, implementación de plataformas tecnologías para difusión de la producción (repositorios, portales de revistas), adquisición de recursos de información para la enseñanza y la investigación (bases de datos científicas y bibliográficas), y creación de departamentos o unidades de gerencias de la investigación (direcciones o vicerrectorados de investigación).

En consecuencia, resultan favorables los escenarios para el desarrollo y crecimiento nacional en I+D+i siempre que cuiden, vigilen y restrinjan los excesos o vicios atenuantes contra la ética académica. Una manera de evaluar el desempeño a nivel de universidades es la mirada hacia sistemas de evaluación (rankings) con metodologías y mecanismos de cuantificación de resultados transparentes y replicables, siguiendo los principios de la ciencia abierta (Open Science).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salaverry O. Una visión histórica de la educación médica. *An Fac Med.* 1998;59(3):215-9.
2. Salaverry O. El inicio de la educación médica moderna en el Perú: La creación de la Facultad de Medicina de San Fernando. *Acta Médica Peruana.* 2006;23(2):122-31.
3. Huapaya Yaya J M, Lizaraso-Caparó F L. Educación médica: nuevos paradigmas. Modelo educativo por competencias. *Horiz Med (Lima)* 2011;11(2):86-92.
4. CONCYTEC. Censo Nacional de Investigación y Desarrollo a Centros de Investigación. 2016 https://portal.concytec.gob.pe/images/publicaciones/censo_2016/libro_censo_nacional.pdf
5. Penny E, Collins JA. Educación médica en el Perú. *Educación Médica* 2018;19:47-52.
6. ASPEFAM. Asociación peruana de Facultades de Medicina: Miembros. 2019. Disponible en: <http://www.aspefam.org.pe/miembros.htm>
7. Mayta-Tristán P, Toro-Huamanchumo C, Alhuay-Quispe J, Pacheco-Mendoza J. Producción científica y licenciamiento de escuelas de medicina en el Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2019;36(1):106-15.
8. Champin D. Evaluación por competencias en la educación médica. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2014;31(3):566-71.

Correspondencia:

Joel Alhuay-Quispe

Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, Las Viñas. La Molina. Lima, Perú.

Teléfono: 365-2300

Correo electrónico: jalhuay@usil.edu.pe

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Frank Lizaraso Caparó

J. Alhuay-Quispe

 <https://orcid.org/0000-0002-0866-5803>

 <https://orcid.org/0000-0002-1903-4687>

Anemia en el primer control de gestantes en un centro de salud de Lima, Perú y su relación con el estado nutricional pregestacional

Blanca Regina Taipe-Ruiz* ^{1, a}; Luzmila Troncoso-Corzo ^{2, b}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de anemia en gestantes y su relación con el estado nutricional pregestacional.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, realizado en el Servicio de Obstetricia y Nutrición del Centro de Salud del distrito de Santiago de Surco entre el 1 de julio de 2015 y el 31 julio de 2016. Se revisaron 455 historias clínicas materno-perinatales (HCMP) del servicio de Obstetricia del Centro de Salud de Surco de las que se seleccionaron 93 que cumplieran los criterios de inclusión. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: El 11,8 % de gestantes presentaron anemia. La hemoglobina promedio en las gestantes fue $12,2 \pm 1,06$ g/dl. El 58,5 % tenía índice de masa corporal (IMC) pregestacional normal y también una mayor frecuencia de anemia (10,7 %). Se observó que los casos de anemia son más frecuentes en los dos primeros trimestres, con un promedio de 4,8 %, y disminuyen en el tercer trimestre (2,2 %).

Conclusiones: La mayor frecuencia de anemia en mujeres embarazadas se presentó en el grupo con IMC pregestacional normal. Los niveles de hemoglobina disminuyen de acuerdo a la edad de la madre y aumentan conforme a la edad gestacional.

Palabras clave: Anemia; Deficiencia de hierro; Estado nutricional; Atención prenatal (Fuente: DeCS BIREME).

Anemia at the first prenatal visit in a health center in Lima, Peru, and its relationship with the pregestational nutritional status

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of anemia in pregnant women and its relationship with the pregestational nutritional status.

Materials and methods: A descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study was carried out in the Obstetrics and Nutrition Department of the Centro de Salud de Surco between July 1, 2015 and July 31, 2016. Four hundred fifty-five (455) maternal perinatal medical records (HCMP) from the Obstetrics Department of the Centro de Salud de Surco were reviewed, out of which 93 met the inclusion criteria and were selected. Descriptive statistics was used.

Results: Eleven point eight percent (11.8 %) of the pregnant women presented anemia. The average hemoglobin level in the aforementioned women was 12.2 ± 1.06 g/dl. Fifty-eight point five percent (58.5 %) had a normal pregestational body mass index (BMI) and the highest frequency of anemia (10.7 %). It was observed that cases of anemia were more frequent in the first two quarters of pregnancy, reaching on average 4.8 %, and decreased in the third quarter (2.2 %).

Conclusions: The highest frequency of anemia in pregnant women occurred in the normal pregestational BMI group. Hemoglobin levels decrease according to the age of the mother and increase according to the gestational age.

Keywords: Anemia; Iron deficiency; Nutritional status; Prenatal care (Source: MeSH NLM).

1. Centro de Salud de Surco. Lima, Perú.

2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina. Lima, Perú.

a. Maestría en Nutrición Clínica, Licenciada en Nutrición.

b. Doctora en Medicina, Médico Cirujano, Docente investigador.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, el déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia en el embarazo. La anemia es la reducción del número normal de eritrocitos circulantes y de la cantidad de hemoglobina en la sangre. Más de medio millón de muertes maternas ocurren cada año y, aproximadamente, el 90 % de las mismas en los países en desarrollo ⁽¹⁾.

La prevalencia de gestantes anémicas a nivel mundial, se ha logrado reducir de 43 % en 1995, a 38 % en 2011; y de 37 % a 31 % en países de América Latina y el Caribe en el mismo tiempo. El Perú logró una reducción de 42,7 % en el 2004 ⁽²⁾, a 24,8 % al primer semestre 2014 ⁽³⁾. Sin embargo, las regiones de Huancavelica y Puno se encuentran con una prevalencia mucho mayor a nivel nacional de 46,8 % ⁽⁴⁾. A pesar de esta reducción, la anemia en el periodo gestacional a nivel nacional persiste como un problema de Salud Pública ⁽²⁾.

La Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDES) señala que la prevalencia de gestantes anémicas es ocasionada por la ingesta inadecuada de hierro, que se encuentra por debajo del requerimiento nutricional de la gestante (27 mg/día) ^(2,4).

El estado nutricional de la mujer, antes y durante el embarazo, es un factor fundamental para la salud de ella misma y la de su hijo. Es una situación importante que debe ser considerada, ya que estas mujeres constituyen un grupo vulnerable desde el punto de vista nutricional, especialmente en los países en desarrollo ⁽⁵⁾.

La evaluación del estado nutricional en el proceso gestacional, según medidas antropométricas, es fundamental ya que permite conocer riesgos y, a la vez, complicaciones futuras en la madre y el feto. Con el diagnóstico nutricional es posible establecer estrategias de recuperación o mantenimiento de la salud, lo que contribuye al bienestar y calidad de vida de las gestantes ⁽⁶⁾.

La anemia está asociada al incremento de la morbilidad y mortalidad de grupos poblacionales vulnerables, en particular, las embarazadas y los niños pequeños. La transferencia de bajas concentraciones de hierro de la madre al feto podría conducir a situaciones como parto pretérmino, bajo peso al nacer, el tamaño pequeño para la edad y morbimortalidad infantil ⁽⁷⁾.

La reserva de hierro presente en la mujer adulta es escasa y suele variar entre 100 y 700 mg. La gestante necesita unos 600 mg de hierro para formar su propia sangre y unos 375 mg para transferir al feto. La cantidad de hierro absorbido en la dieta junto con el extraído de las reservas maternas suele ser insuficiente para suplir esas demandas,

de tal manera que, con mucha frecuencia, se desarrolla anemia en el embarazo. Si además de eso se consideran los 200 mg de hierro que se pierden en el sangrado del alumbramiento y puerperio, y la transferencia de hierro en la leche materna (1,1 mg de hierro/litro de leche), se plantea un problema cuya prevención debe empezar antes del embarazo, mediante la mejora de las reservas de hierro de la mujer en edad fértil ⁽⁸⁾.

Se presume que la deficiencia en la reserva de hierro en el organismo conduce a una deficiente eritropoyesis y a un balance negativo de hierro, justamente cuando el suministro del mismo en la dieta es insuficiente para mantener la concentración normal de hemoglobina (Hb). Sin embargo, la concentración de hemoglobina se mantiene normal con una ingesta de hierro del 80 % de la dosis recomendada en la primera mitad de la gestación y de 41 %, en la segunda mitad ⁽⁹⁾.

El objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia de anemia en gestantes y su relación con el estado nutricional pregestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el que se revisaron 455 historias clínicas maternas perinatales (HCMP) del Servicio de Obstetricia y Nutrición del Centro de Salud de Surco donde se realiza atención de primer nivel en el periodo comprendido entre 1 de julio del 2015 a 31 de julio del 2016. Se seleccionaron 93 HCMP que cumplieran con los criterios de inclusión (variables completas). De acuerdo a lo que establece la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de Salud Materna ⁽¹⁰⁾, todas las gestantes son derivadas al Servicio de Nutrición para realizar la evaluación nutricional.

Variables y mediciones

Las mediciones antropométricas (peso y talla) se realizaron de acuerdo a las recomendaciones del Manual de la Medición del Peso y Talla del Ministerio de Salud-Instituto Nacional de Salud. Para asegurar datos exactos en la medición, se utilizó una balanza de precisión con capacidad de 150 kg y precisión de 0,1 kg y un tallímetro de madera elaborado según especificaciones técnicas del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN) ⁽¹¹⁾. La hemoglobina se determinó por medición de hematocrito por microcentrifugación y después se dividió el valor entre tres, se consideró la primera medición de hemoglobina durante el periodo de gestación.

El estado nutricional pregestacional se definió con el indicador de índice de masa corporal (IMC), que se define como la relación entre el peso corporal dividido entre la talla elevada al cuadrado (kg/m²) ⁽¹²⁾. La edad se clasificó

Anemia en el primer control de gestantes en un centro de salud de Lima, Perú y su relación con el estado nutricional pregestacional

en cuatro rangos: 15 - 20 años, 21 - 30 años, 31- 40 y >41 años. Se registraron también el peso pregestacional.

La edad gestacional se determinó "a partir del primer día del último periodo menstrual normal y el momento en que se realiza el cálculo, se expresa en días o semanas completas" ⁽¹³⁾, en nuestro caso, será dividida en primer trimestre (1-13 semanas), segundo (14-26 semanas) y tercero (27-41 semanas).

Análisis estadístico

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 22.0 para Windows. Se definieron promedio y desviación estándar (DS) a las variables cuantitativas y se realizó estadística descriptiva de variables nominales con lo que se obtuvo frecuencia y porcentaje de las mismas. Los resultados se presentaron en tablas y se consideró el número total de pacientes con embarazo.

Para medir la variable de hemoglobina se realizaron pruebas estadísticas y se obtuvo como resultado que esta variable no sigue una distribución normal, por lo que se utilizó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de los niveles de hemoglobina, según las características sociodemográficas, se empleó la prueba

U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis según análisis. Para la asociación entre la presencia de anemia y estas características se aplicó la prueba Chi-Cuadrado; en todos los casos se consideró significativo un valor $p < 0$.

Consideraciones éticas

La realización del estudio requirió la aprobación de la Dirección de Salud II Lima Sur - Unidad de Capacitación de la Red de Barranco - Chorrillos - Surco.

RESULTADOS

La edad promedio de la población estudiada fue $24 \pm 5,8$ años, la edad gestacional media fue $14,0 \pm 7,5$ semanas; el peso, $59,5 \pm 11,9$ kg; la talla, $1,55 \pm 0,0$ m, y la hemoglobina promedio, $12,1 \pm 1,0$ gr/dl.

Noventa y tres pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. El 20,2 % tenía entre 17 - 20 años; 59,6 %, entre 21 y 30 años; 18,1 %, de 31 a 40 años; y 2,1 %, tenía más de 41 años. El 53,8 % de las participantes se encontraban en su primera gestación. El 69,1 % de las embarazadas eran casadas/convivientes, y 65,6 % tenía secundaria completa. El 59,1 % de las gestantes que acudieron a control se encontraban en el primer trimestre.

Tabla 1. Características generales de las gestantes atendidas en el C.S. SURCO

EDAD (Años)	n	%
17 -20	19	20,4
21 – 30	55	59,2
31 – 40	17	18,3
41 - 50	2	2,1
EDAD GESTACIONAL (Trimestre)	n	%
Primer (1- 13 semana)	55	59,1
Segundo (14 - 26 semana)	32	34,4
Tercer (27 - 40 semana)	6	6,5
HEMOGLOBINA gr/dl	n	%
Normal (>11)	82	88,2
Anemia leve (9 - 11)	11	11,8
Anemia moderada (7 -9)	0	0,0
Anemia severa (< 7)	0	0,0
IMC PREGESTACIONAL	n	%
Normal	55	59,1
Sobrepeso	22	23,7
Obesidad	16	17,2

N. ° DE HIJOS	n	%
0	50	53,8
1 – 2	32	34,4
3 - 4	10	10,7
5 - 6	1	1,1
GRADO DE INSTRUCCIÓN	n	%
Primaria	5	5,4
Secundaria	61	65,6
Superior universitario	14	15,1
Superior no universitario	8	8,6
Sin dato	5	5,3
ESTADO CIVIL	n	%
Casada /Conviviente	64	68,8
Soltera	29	31,2

IMC: Índice de masa corporal

Fuente: Historia clínica materna perinatal.

El 11,8 % de gestantes tenían niveles bajos de hemoglobina, lo que las ubica dentro del diagnóstico de anemia leve, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No se encontraron casos de anemia moderada ni severa. El 5,3 % de las gestantes estaban en el grupo etario de 17-30 años, y 1,1 % en el de 31-40 años.

El promedio de Hb en relación a la edad fue de 11,8 g/dl en el rango de 17 a 20 años; 12,3 g/dl, entre los 21 a 30 años; 12,2 g/dl, en el grupo de 31 a 40 años; y 12,5 g/dl, entre los 41-50 años.

En relación al inicio del control prenatal, 4,3 % de las

gestantes lo iniciaron en el primer trimestre, y 5,4 %, durante el segundo. El grupo que comenzó el control prenatal en tercer trimestre presentó 2,1 % de casos de anemia. En total, se presenta un 11,8 % de gestantes con anemia.

En este grupo comparativo observamos que la frecuencia de anemia es mayor cuando la gestante presenta un IMC pregestacional normal. Obtuvimos 1,8 % de casos de anemia con un IMC de sobrepeso, mientras que no hallamos nivel de delgadez en ningún rango del IMC. Existió una diferencia significativa de los valores de hemoglobina según el estado nutricional (valor de $p < 0,008$).

Tabla 2. Presencia de anemia en gestantes según índice de masa corporal (IMC) pregestacional en el Centro de Salud de Santiago de Surco

Estado nutricional pregestacional	Anémicas		No anémicas		p=valor
	N°	%	N°	%	
Normal (n: 55)	10	1,2	45	81,8	0.008*
Sobrepeso (n: 22)	1	1,8	21	98,2	
Obesidad (n: 16)	0	0	16	100,0	

*Prueba de Kruskal- Wallis

Limitaciones

Las historias clínicas de las que se obtuvieron las características generales de las gestantes atendidas en el C. S. Santiago de Surco estaban incompletas, lo que redujo la muestra a estudiar.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Hernández-Vásquez et al. ⁽¹⁴⁾, la prevalencia nacional de anemia en gestantes fue de 24,2 %, con mayor prevalencia en las regiones de Huancavelica, Puno, Pasco, Cusco y Apurímac; mientras que el mayor número de gestantes con anemia se concentró en las áreas de residencia rurales de las tres regiones naturales del Perú.

La anemia en gestantes atendidas en el Centro de Salud de Surco del Ministerio de Salud del Perú fue de 11,8 %, un valor bajo, si se consideran las estimaciones realizadas por la OMS. La frecuencia de anemia global en gestantes reportada por Gonzales et al. ⁽⁹⁾; es cercana al 18,1 %; mientras que en otros estudios se encontraron valores más altos como en el ENDES 2013 (29,5 %) ⁽⁴⁾, Gonzales et al. (18,1 %) ⁽⁹⁾, y Agreda et al. (27,2 %) ⁽¹⁵⁾.

La edad de la muestra de gestantes en estudio fue de 25,4 ± 5,8 años, resultado que coincide con la mediana del nacimiento del primer hijo de las mujeres en nuestro país que es 22 años, según la última Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2013 del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) ⁽⁴⁾. Igualmente, en el estudio de Tapia ⁽¹⁶⁾ la edad encontrada fue 24,48 años; además, dicha encuesta reporta que en nuestro país el 64,6 % de mujeres han tenido paridad a los 25 años.

Se identificó un 11,8 % de anemia leve; 0 % de anemia moderada y severa, cifras distintas al estudio de Munares et al., que identificó anemia leve entre 17,3 % y 18,1 %; la anemia moderada, entre 9 % y 9,7 %, y la de menor frecuencia fue la anemia severa entre 0,2 % a 0,3 % ⁽¹⁷⁾; Castillo encontró a 21 pacientes (n=5) con anemia leve (46,6 %), 19 con anemia moderada (42,2 %), y en el 11,1 % de las pacientes (n=5), se encontró anemia severa ⁽¹⁸⁾. Se observa que la cifra en el presente estudio es menor para la anemia leve frente a los otros estudios.

A inicio del control prenatal, el 59,1 % de las gestantes se encontraban en el primer trimestre de gestación con niveles bajos de hemoglobina; Gómez-Sánchez et al. encontraron la misma situación en las gestantes que acudieron a su control en el primer trimestre ⁽¹⁹⁾. La importancia del control prenatal en el primer trimestre es fundamental ya que el nivel de hemoglobina disminuye de manera significativa.

En cuanto a la prevalencia de casos de anemia en gestantes según el trimestre de gestación, se observó que es mayor

en los dos primeros trimestres con un promedio de 4,8 %; mientras que en el tercer trimestre es menor con un 2,2 %; datos similares a los de Vite G et al. que mencionan que el 15,3 % de los casos de anemia se encuentran en el primer y segundo trimestre y luego se reducen en el tercer trimestre (10,2 %) ⁽²⁰⁾. Por otro lado, Castillo et al. reportan que el 62,2 % de las gestantes con anemia se encontraban en el tercer trimestre de embarazo ⁽¹⁸⁾; Escudero et al. encontraron que la prevalencia es mayor conforme avanza la gestación ⁽²¹⁾; igualmente, San Gil Suárez et al. observaron una disminución de los valores medios de hemoglobina entre el primer trimestre (11,2 g/dL) y el tercer trimestre (10,8 g/dL) ⁽²²⁾.

Los datos mencionados en el estudio de Munares-García et al. se muestra que los casos de anemia en el primer trimestre fueron del 15,3 %; en el segundo trimestre fue de 24,9 % y en el tercer trimestre fue de 30,0 % ⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, es posible establecer que las carencias nutricionales figuren entre las causas principales de las anemias diagnosticadas, como lo reportado en el estudio de Becerra y González en el 2012 ⁽²³⁾.

Existe una relación entre la edad de la gestante y la anemia ferropénica. Esta patología se presentó en mayor proporción en el rango de 17- 30 años; mientras que en el rango de 31 años a más se encontró tan solo un 2,2 % de casos de anemia; esta información se opone al estudio de Vite et al., en el que las edades de las gestantes anémicas oscilaban entre los 19 a 43 años ⁽²⁰⁾. Como observamos, los niveles de hemoglobina disminuyen de acuerdo a la edad de la madre, esto se debería a un factor de malnutrición y a cambios fisiológicos.

Con respecto a la frecuencia de anemia según IMC pregestacional, se pudo determinar que las gestantes con sobrepeso tienen menor frecuencia de anemia (1,1 %) que las que se encuentran con IMC pregestacional normal (10,7 %). Datos similares se ven reflejados en el estudio de Munares-García et al., en el que las gestantes añosas obesas presentaron menor número de casos de anemia (21,9 %) que las normales, en quienes se observa mayor número de casos de anemia (30,7 %) ⁽¹⁷⁾. En contraste con nuestros resultados, en el estudio de Becerra et al. no se encontraron diferencias entre el peso de la madre al inicio del embarazo y la gravedad de su anemia gestacional ⁽²³⁾. Se sabe que durante la gestación los niveles de hemoglobina tienden a reducirse y esto es marcado en los casos en que se tienen pocas reservas de hierro, puesto que la reducción de los niveles de hemoglobina es un indicador tardío de las reservas de hierro ⁽⁸⁾.

En conclusión, la frecuencia de anemia en las gestantes del Centro de Salud de Surco fue de 11,8 % de anemia leve, no encontramos casos de anemia moderada o severa. No hay relación entre la presencia de IMC pregestacional

bajo y anemia. Los niveles de hemoglobina disminuyen conforme a la edad de la madre, y aumentan de acuerdo a la edad gestacional.

Agradecimiento: A la Dra. Luzmila Troncoso Corzo, Lic. Fernando Flores Escudero por su apoyo técnico en la investigación realizada.

Contribución de autoría: Blanca Regina Taipe Ruiz que ha realizado diseño del estudio, recolección e interpretación de los datos y elaboración del informe final de investigación. Luzmila Troncoso Corzo ha realizado diseño del estudio, interpretación de los datos, revisión del informe final de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Directiva Sanitaria para la prevención de anemia mediante la suplementación con micronutrientes y hierro en niñas y niños menores de 36 meses de edad. Resolución Ministerial N° 055-2016. Lima: Ministerio de Salud. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3931.pdf>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES 2012. [Internet]. Lima, Perú: INEI; 2012. Disponible en: http://www.inei.gob.pe/srieha/Consulta_por_Encuesta.asp
- Gómez-Guizado G, Barzola-Del Carpio CJ, Munares-García O, Prado-Merino F, Cosser-Gamarra C. Vigilancia del estado nutricional en niños y gestantes - I semestre 2014. Bol - Inst Nac Salud 2014; 20 (7-8) julio - agosto.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar - ENDES 2013. [Internet]. Lima: INEI; 2013. Disponible en: http://www.inei.gob.pe/srieha/Consulta_por_Encuesta.asp
- Mendoza L, Pérez B, Sánchez S. Estado nutricional de embarazadas en el último mes de gestación y su asociación con las medidas antropométricas de sus recién nacidos. *Pediatr (Asunción)*. 2010; 37(2): 91-6.
- Directiva Sanitaria para la Prevención y Control de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Gestantes y Púerperas. Resolución Ministerial N° 069-2015. Lima: Ministerio de Salud. Disponible en: <http://200.37.75.52/portal/wp-content/uploads/2018/02/CONSEJER%3%8DA-EN-SUPLEMENTACI%3%93N.pdf>
- Revez L, Gyte GML, Cuervo LG. Tratamientos para la anemia ferropénica en el embarazo. Base de Datos de Revisiones Sistemáticas. En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2001. Oxford, Update Software Ltd.
- Palacios-Solano J, Peña-Ayudante W. Prevalencia de anemia en gestantes de la ciudad de Huacho. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2014; 27(1): 6-11.
- Gonzales G, Gonzales C. Hierro, anemia y eritrocitosis en gestantes de la altura: riesgo en la madre y el recién nacido. *Rev Perú Ginecol Obstet*. 2012; 58(4): 329-340.
- Norma Técnica: Manejo Terapéutico y Preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y púerperas. Lima: Ministerio de Salud, 2016. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4190.pdf>
- Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. La Medición de la Talla y el Guía para el personal de salud del primer nivel de atención. Lima: INS; 2004. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/219>
- Gonzales G, Tapia V, Gasco M, Carrillo C. Hemoglobina materna en el Perú: diferencias regionales y su asociación con resultados adversos perinatales. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2011; 28(3):484-91.
- Guía técnica: Consejería nutricional en el marco de la atención integral de salud de la gestante y púerpera. Lima: Ministerio de Salud, 2016. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cenan/deprydan/documentosNormativos/2_Guia_Gestante_final-ISBN.pdf
- Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Antiporta D, Cortés S. Análisis espacial de la anemia gestacional en el Perú, 2015. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2017; 34 (1): 43-51.
- Agreda L, Rosales S, Alarcón-Matutti E, Gutiérrez C, Gómez-Sánchez I, Castillo A. Nivel de hemoglobina y prevalencia de anemia en gestantes según características socio-demográficas y prenatales. *Rev Perú Epidemiol*. 2014; 18(2):1-6
- Miranda Tapia AM. Anemia en gestantes y peso del recién nacido. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2014. [Tesis de Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia]. Lima: Universidad San Martín de Porres. 2015:61pp
- Munares-García O, Gómez-Guizado G, Anemia en gestantes añosas atendidas en los establecimientos del Ministerio de Salud del Perú, 2009-2012. *Rev Perú Epidemiol*. 2016; 18(2): 1-7.
- Ayala Castillo RF. Prevalencia de anemia en gestantes que acuden por signos de alarma al servicio de emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 1 junio al 30 de noviembre de 2016. [Tesis de Médico Cirujano]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2017:53pp
- Gómez-Sánchez I, Rosales S, Agreda L, Castillo A, Alarcón-Matutti E, Gutiérrez C. Nivel de hemoglobina y prevalencia de anemia en gestantes según características socio-demográficas y prenatales. *Rev Perú Epidemiol*. 2014; 18(2): 1-6.
- Vite F. Incidencia de anemia ferropénica y factores asociados en las gestantes del distrito de Rapayan, Ancash, Perú: Período mayo 2010-marzo 2011. *Acta Méd Peruana*. 2011;28(4): 184-7.
- Escudero L, Parra E, Restrepo S. Factores sociodemográficos y gestacionales asociados a la concentración de hemoglobina en embarazadas de la Red Hospitalaria Pública de Medellín. *Rev Chil Nutr*. 2011; 38(4): 429-37.
- San Gil C, Villazán C, Ortega Y. Caracterización de la anemia durante el embarazo y algunos factores de riesgo asociados, en gestantes del municipio regla. *Rev Cubana Med Gen Integ*. 2014; 30(1): 71-81.
- Becerra C, González F, Villena A, De la Cruz D, Florián A. Prevalencia de anemia en gestantes Hospital Regional Pucallpa Perú. *Rev Panam Salud Pública*. 1998; 3(5):285-92.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Blanca Regina Taipe Ruiz
Dirección: Urb. Virgen del Carmen Mz B Lt 22, Ate Vitarte. Lima, Perú.
Teléfono: 987953148
Correo electrónico: blanca0906@hotmail.com

Recibido: 13 de agosto de 2018.

Evaluado: 09 de octubre de 2018.

Aprobado: 12 de noviembre 2018.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Blanca Regina Taipe Ruiz
Luzmila Troncoso Corzo

 <https://orcid.org/0000-0002-0345-6922>
 <https://orcid.org/0000-0003-1075-874X>

Estudio histopatológico de los efectos de la administración de hierro hemo y sulfato ferroso con vitamina C en cerebro e hígado de rata

Guija-Poma E* ¹; Troncoso-Corzo L ²; Palomino-Paz F ³; Guija-Guerra H ¹; Oliveira-Bardales G ²; Ponce-Pardo J ¹; Núñez-Fonseca M ²; Inocente-Camones M ¹; Camarena-Chaviguri L ¹

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto que ejerce la administración de hierro hemo y la de sulfato ferroso con vitamina C en hígado y cerebro de rata.

Materiales y métodos: Se utilizaron ratas albinas Holtzman mantenidas en un bioterio con temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$, humedad entre 50 y 70 % y 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, que recibieron 4,0 mg de hierro elemental/kg p.c. bajo la forma de hierro hemo o como sulfato ferroso + 10 mg de vitamina C durante siete días, a cuyo término se sacrificaron y se les extrajo sangre, hígado y cerebro. Se hicieron los cortes histológicos que se trataron con hematoxilina-eosina para la observación microscópica y en el suero se midió la capacidad antioxidante.

Resultados: Los cerebros de las ratas que recibieron tratamiento con hierro hemo y sulfato ferroso + vitamina C no sufrieron alteraciones significativas, mientras que los cortes histológicos de hígado de ratas tratadas con hierro hemo mostraron un parénquima sin distribución polar, algunos núcleos carentes de citoplasma y numerosas células de Küpffer a nivel del sinusoides. En cambio, las ratas que fueron tratadas con sulfato ferroso + vitamina C presentaron un parénquima hepático deteriorado notablemente, algunas áreas con núcleos sueltos sin citoplasma y otras con citoplasma cuya membrana había desaparecido. Además, en algunas zonas, el parénquima hepático se encontraba homogenizado.

Conclusiones: Los cerebros de las ratas tratadas con hierro hemo y las que recibieron sulfato ferroso + vitamina C prácticamente no sufrieron modificación alguna, en cambio, el hígado de las ratas tratadas con sulfato ferroso + vitamina C presentaron mayor daño hepático que las tratadas con hierro hemo.

Palabras clave: Hierro; Hemo; Ácido ascórbico; Toxicidad (Fuente: DeCS BIREME).

Histopathological study of the effects of administering heme iron and ferrous sulfate with vitamin C in rat liver and brain

ABSTRACT

Objective: To determine the effect exerted by the administration of heme iron and ferrous sulfate with vitamin C in rat liver and brain.

Materials and methods: The study used Holtzman albino rats housed in a bioterium with a temperature of $22 \pm 2^\circ \text{C}$, humidity between 50 and 70 %, and 12 hours of light and 12 hours of darkness. They received elemental iron 4.0 mg/kg b.w. as heme iron or ferrous sulfate + vitamin C 10 mg for seven days, at which time they were sacrificed, and blood, liver and brain were extracted. Histological sections were made and treated with hematoxylin-eosin for microscopic observation, and serum antioxidant capacity was measured.

Results: The brains of the rats treated with heme iron and ferrous sulfate + vitamin C did not undergo significant changes, while the histological sections of the livers of the rats treated with heme iron showed a parenchyma without polar distribution, some nuclei lacking cytoplasm and numerous Küpffer cells at the sinusoidal level. In contrast, the rats treated with ferrous sulfate + vitamin C had a significantly deteriorated hepatic parenchyma, some areas with loose nuclei without cytoplasm and others with disappeared cytoplasmic membranes. In addition, in some areas, the liver parenchyma was homogenized.

Conclusions: The brains of the rats treated with heme iron and those with ferrous sulfate + vitamin C did not practically undergo any change. In contrast, the liver of the rats treated with ferrous sulfate + vitamin C had greater liver damage than those treated with heme iron.

Keywords: Iron; Heme; Ascorbic acid; Toxicity (Source: MeSH NLM).

-
1. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. Lima, Perú.
 2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición. Lima, Perú.
 3. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Instituto de Patología. Lima, Perú.
- * Autor correspondiente.

INTRODUCCIÓN

En el Perú, la prevalencia de la anemia ferropénica es muy elevada, ENDES 2016 señala que se encuentra en 33,3 % en menores de cinco años ⁽¹⁾. El tratamiento incluye la administración de una sal ferrosa con la recomendación de que se ingiera una bebida preparada con limón o naranja, por el elevado contenido de vitamina C de estas frutas. Diversas publicaciones ponen de manifiesto la importancia de la vitamina C en los procesos de absorción del hierro a nivel intestinal ^(2,3), transporte que es afectado por ciertos componentes de los alimentos como los fitatos, taninos, etc., o por la presencia de calcio que compite con el hierro por la interacción con el transportador de metales divalentes ^(4,5).

El hierro de la dieta se encuentra fundamentalmente como hierro hemo y hierro no hemo. La biodisponibilidad del hierro hemo es considerablemente mayor que el hierro no hemo; este último se absorbe con la participación del transportador de metal divalente 1 (DMT1) que se encuentra en las microvellosidades de la membrana del enterocito, proceso que puede incrementar su eficiencia con la participación de la vitamina C ⁽³⁻⁶⁾.

El hierro hemínico es un compuesto que se obtiene a partir de los glóbulos rojos de cerdo o ganado bovino, químicamente está constituido por un anillo tetrapirrólico ligado al hierro. Se absorbe a nivel intestinal mediante dos mecanismos. Uno de ellos requiere de una proteína portadora de hemo acoplada a la transferencia de folato/proteína portadora de hierro-1 que se encarga de transportar hemo hacia el citoplasma del enterocito donde se libera el hierro por acción de la hemoxigenasa-1. El segundo mecanismo implica la participación del receptor de hemo que lo internaliza y, posteriormente, por acción de la hemoxigenasa-2, el hierro se libera ⁽⁷⁻⁹⁾.

La vitamina C es un compuesto antioxidante por excelencia, pero bajo ciertas condiciones reacciona con metales de transición como el hierro o cobre y genera radicales libres, especialmente, el radical hidroxilo que es muy dañino para el ser humano ⁽¹⁰⁾. Los radicales libres son moléculas caracterizadas por tener un electrón desapareado, condición que los torna en una molécula muy reactiva y tienen la propiedad de reaccionar con proteínas, lípidos y ADN, por lo que producen daño celular. En el ser humano, se generan principalmente en la cadena transportadora mitocondrial donde el oxígeno es reducido de manera univalente por un electrón cedido por los componentes I o III, y genera el anión superóxido; así mismo, este radical se puede formar cuando el oxígeno es reducido por la NADPH oxidasa. El anión superóxido es un radical poco reactivo y es transformado en peróxido de hidrógeno por acción de la superóxido dismutasa. El peróxido de hidrógeno no es propiamente un radical libre, pero se encuentra

estrechamente ligado a la formación de radicales libres como ocurre cuando reacciona con el ion ferroso y da origen al radical hidroxilo, que es el radical libre más reactivo y, por lo tanto, el más nocivo para el ser humano ⁽¹¹⁻¹³⁾. Los radicales libres están estrechamente vinculados a una diversidad de patologías como aterosclerosis, diabetes mellitus, cáncer, psoriasis, etc ^(14, 15).

El tratamiento de la anemia ferropénica con hierro hemínico constituye una alternativa viable que no tiene los inconvenientes que presenta la administración de hierro no hemo, caracterizado por el sabor metálico desagradable en la cavidad oral, constipación, diarrea, dolor abdominal, etc., que refieren los pacientes que lo ingieren, así mismo, la ingesta de hierro hemo no requiere la ingesta de vitamina C para incrementar su absorción. El presente estudio tiene como objetivo mostrar los efectos que ejercen la administración de hierro hemo y sulfato ferroso con vitamina C en hígado y cerebro de rata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se utilizaron 18 ratas Holtzman que se adquirieron en el Instituto Nacional de Salud, cuyos pesos estuvieron comprendidos entre 250 y 300 g y se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos de seis ratas cada uno. Las ratas de cada grupo se colocaron en jaulas individuales de acero inoxidable, en un ambiente cuya temperatura fue de 22 ± 2 °C, humedad comprendida entre 50 y 70 % con ciclos alternados de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Las ratas previamente tuvieron 10 días de acondicionamiento al ambiente en que recibieron el tratamiento. El alimento que se les proporcionó a las ratas se adquirió en el Instituto Nacional de Salud y lo ingirieron a voluntad, de la misma manera que el agua.

El grupo control solamente recibió por vía oral 1 mL de suero fisiológico; al segundo grupo se le administró por vía intragástrica hierro hemínico, el equivalente a 4,0 mg de hierro elemental/kg p.c.; mientras que el tercer grupo se le administró, en forma simultánea, sulfato ferroso equivalente a 4,0 mg de hierro elemental/kg p.c. y 10 mg de vitamina C. Este tratamiento se realizó durante siete días a cuyo término las ratas fueron anestesiadas con éter etílico y por punción cardiaca se procedió a extraer sangre, luego, se sacrificaron por fractura cervical; inmediatamente después, se extrajeron el hígado y el cerebro, en seguida, se separaron pequeñas porciones de ambos órganos.

La sangre se extrajo utilizando tubos Vacutainer sin anticoagulante que fueron sometidos a 3000 r. p. m. durante 15 minutos en una centrifuga clínica. Luego, las muestras claras de suero se aspiraron cuidadosamente y se colocaron en tubos de ensayo.

Variables y mediciones

Administración de hierro hemo y sulfato ferroso con vitamina C. Efectos en suero sanguíneo (FRAP) y estudio histopatológico, en cerebro e hígado.

- **Determinación de la capacidad antioxidante en suero**

La capacidad antioxidante se realizó en las muestras de suero, para cuyo propósito se utilizó la técnica Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP). Esta técnica tiene como fundamento la reducción del complejo 2,4,6-tripiridil-s-triazina-Fe-III por las sustancias antioxidantes, que lo transforman en 2,4,6-tripiridil-s-triazina-Fe-II, compuesto de color azul intenso. Para este propósito se midió en un tubo de ensayo 50 μ L de suero, se añadió 950 μ L de agua destilada y luego 1,0 mL del reactivo FRAP; se incubó en el baño maría a 37 °C durante 15 minutos y se leyó la absorbancia a 593 nm frente a un blanco que no tenía muestra. Se preparó una curva estándar con diversas concentraciones de ion ferroso ⁽¹⁶⁾.

- **Evaluación histológica**

Un fragmento de hígado y de cerebro se colocaron en formol al 10 % en tampón fosfato pH 7,4; después de 72 horas se realizó un proceso secuencial de deshidratación con alcohol etílico, luego, xileno y, posteriormente, se incluyeron en bloques de parafina y finalmente, con un micrótopo, se hicieron cortes de 4-5 μ de grosor. Se realizó el montaje en láminas portaobjeto y se sometió al desparafinado y rehidratación. Se realizó la tinción con hematoxilina y eosina, y posteriormente, se colocó la laminilla cubreobjeto, con lo que queda óptima para el estudio histopatológico.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas (promedio, desviación estándar), prueba de distribución normal (Shapiro - Wilk) y prueba paramétrica (análisis de varianza). Se trabajó con un α : 0,05.

Consideraciones éticas

Se respetó el principio ético de las 3R (Reemplazo, Reducción y Refinamiento) para el trabajo de investigación en animales de experimentación.

RESULTADOS

La determinación de la capacidad antioxidante en el suero de los dos grupos experimentales mostró valores similares al grupo control. El grupo que recibió el tratamiento con hierro hemo tuvo una capacidad antioxidante de $93,0 \pm 0,036$ μ moles de $Fe^{2+}/100$ mL de suero, mientras que el grupo que fue tratado con sulfato ferroso y vitamina C mostró una capacidad antioxidante de $90,3 \pm 0,044$ μ moles de $Fe^{2+}/100$ mL de suero, valores que no muestran

diferencias estadísticamente significativas con el grupo control que tuvo un valor de $90,4 \pm 0,026$ μ moles de $Fe^{2+}/100$ mL de suero.

En el cerebro de las ratas del grupo control se puede apreciar neuronas normales sin mayores cambios, aunque algunas de las células muestran un ligero halo perinuclear, el resto presenta una organización tisular normal (Figura 1). Mientras que en las ratas que recibieron tratamiento con hierro hemo el parénquima cerebral muestra gran número de células con halo periférico y otras sin mayores cambios (Figura 2).

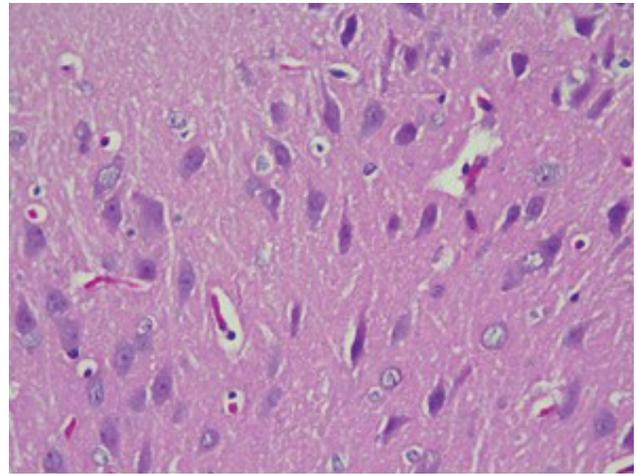


Figura 1. Tejido cerebral del grupo control que muestra parénquima sin cambios. Coloración hematoxilina-eosina (HE) (40 X)

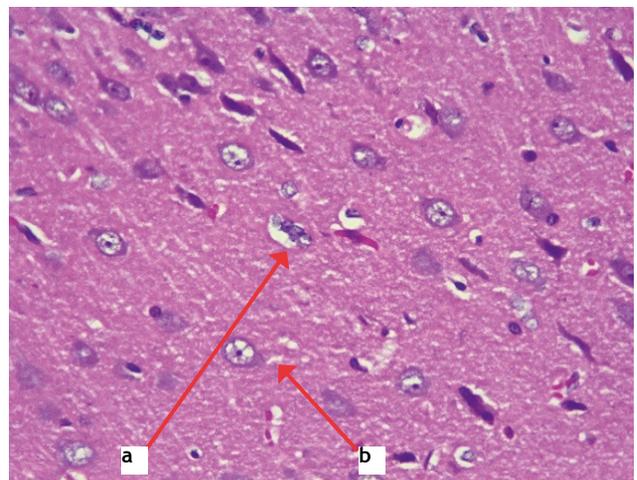


Figura 2. Efecto del hierro hemo sobre el tejido cerebral que muestra células con halos periféricos (a) y otras sin cambios (b). Coloración HE (40 X)

Así mismo, en las ratas tratadas con sulfato ferroso y vitamina C, el parénquima neurológico presenta células con escasos halos periféricos, pero en su mayoría de características normales (Figura 3).

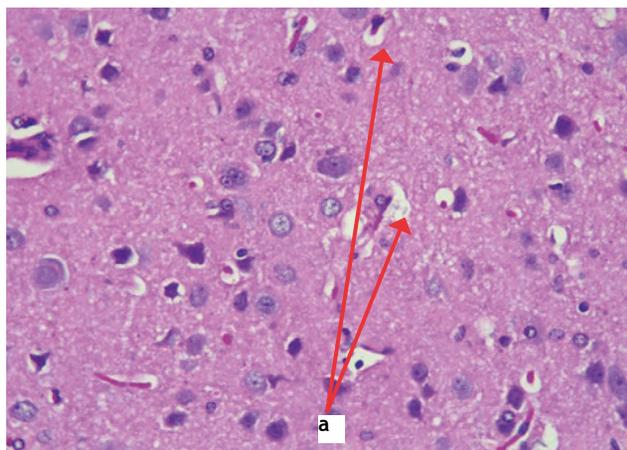


Figura 3. Efecto del sulfato ferroso + vitamina C que muestra escasos halos periféricos en células neuronales (a). Coloración HE (40 X)

En la figura 4 se observa la arquitectura normal del hígado de rata que no ha recibido tratamiento alguno. Los hepatocitos muestran distribución polar y presencia de células de Kúpffer. El examen histológico de los cortes de hígado, muestra que las ratas que recibieron el tratamiento con hierro hemo tienen parénquima hepático con una población celular que no mantiene su distribución polar, así mismo, se aprecian algunos núcleos con citoplasma y otros carentes de él. También se observan numerosas células de Kúpffer a nivel de sinusoides, como un intento regenerativo o de mejora del parénquima posterior al daño sufrido (Figura 5).

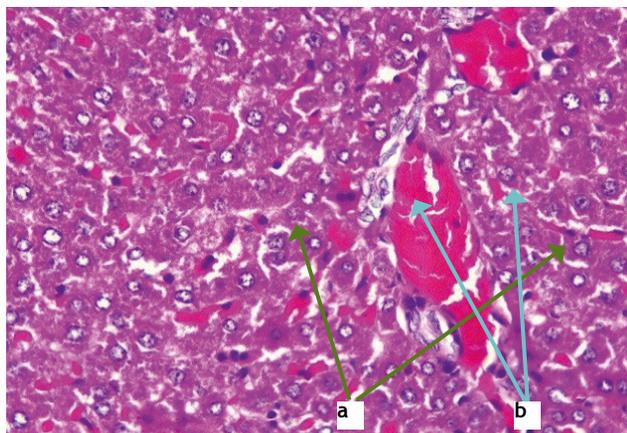


Figura 4. Sección del hígado normal que muestra células sin alteraciones. Distribución polar de los hepatocitos (a) y presencia de células de Kúpffer (b). Coloración HE (40X)

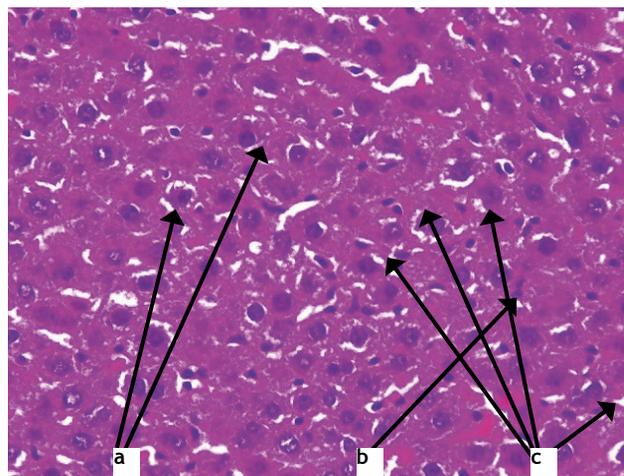


Figura 5. Sección transversal de hígado de rata tratada con hierro hemo donde se observa células que no mantienen su distribución polar. Se aprecian algunos núcleos con citoplasma (a) y otros sueltos (b), y numerosas células de Kúpffer (c) a nivel de los sinusoides. Coloración HE (40 X)

En los cortes histológicos hepáticos de las ratas que recibieron tratamiento con sulfato ferroso y vitamina C, se muestra que el parénquima hepático se encuentra más deteriorado que el grupo anterior, en algunas áreas se aprecian núcleos sueltos sin citoplasma, mientras que, en otras se observan núcleos con citoplasma cuya membrana ha desaparecido, y, además, algunos hepatocitos presentan un halo perinuclear. El parénquima del hígado en algunas zonas se encuentra homogenizado, mientras que en otras mantiene su estructura y se pueden observar algunas células de Kúpffer (Figura 6).

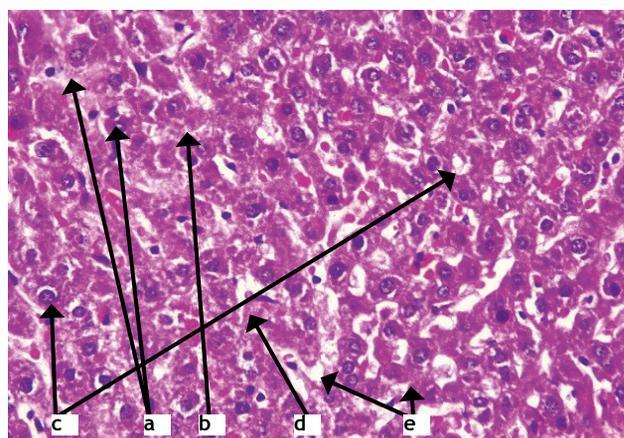


Figura 6. Sección transversal de hígado de rata tratada con sulfato ferroso + vitamina C. Núcleos sueltos (a), hepatocitos sin membrana (b), o con un halo perinuclear (c). Áreas de parénquima hepático homogenizado (d). Algunas células de Kúpffer (e). Coloración HE (40 X)

DISCUSIÓN

La prevalencia de la anemia ferropénica, especialmente en niños, es elevada en nuestro país, a pesar de los esfuerzos del Estado para reducirla. Últimamente, se ha iniciado una campaña con el objetivo de disminuir considerablemente este cuadro. El tratamiento de esta patología consiste básicamente en la ingesta de una sal ferrosa, que tiene el inconveniente de producir algunos efectos algo desagradables para los pacientes. Nosotros proponemos la administración de hierro hemo que ofrece la ventaja de absorberse de una manera más eficiente y no requerir la ingesta de vitamina C. Se ha observado en muchas publicaciones que la interacción de hierro con vitamina C genera radical hidroxilo, radical libre que ejerce efectos adversos al ser viviente, por cuyo motivo, es necesario adoptar ciertas precauciones para evitar el potencial daño ⁽¹⁷⁾.

En un experimento diseñado para observar el efecto protector que ejercía la berberina (alcaloide isoquinolínico que proviene de la especie *Berberis vulgaris*) contra la acción nociva ejercida por la administración por vía intraperitoneal de una dosis de hierro elemental como sulfato ferroso de 6,0 y 9,0 mg/día durante 14 días, permitió observar en el estudio histológico manifestaciones de apoptosis, balonamiento, vacuolización, e infiltración de células inflamatorias ⁽¹⁸⁾. En contraste, en nuestro estudio, el grupo de ratas que recibió una dosis ligeramente menor de hierro elemental de 4,0 mg/kg/día (bajo la forma de sulfato ferroso) y 10 mg de vitamina C durante siete días, mostró un parénquima hepático deteriorado con núcleos sueltos sin citoplasma, estas diferencias entre los efectos que ejerce la administración de sulfato ferroso en ratas probablemente se debe a que en ambos experimentos se han utilizado dosis ligeramente diferentes de sulfato ferroso, así como, las vías de administración fueron distintas ya que una de ellas fue intraperitoneal.

Se pudo observar en nuestro estudio que las ratas que recibieron la dosis de 4,0 mg/kg/día de sulfato ferroso y 10 mg de vitamina C, mostraban un cerebro con estructura histológica normal, un resultado similar se observó en las que recibieron el tratamiento de hierro hemo.

En otro estudio donde se utilizó una dosis de 6 mg de hierro elemental como sulfato ferroso/kg/día durante 10 días ⁽¹⁹⁾ y mostró en el corte histológico que se producía daño en la membrana del hepatocito y se liberaban a la circulación general, enzimas como transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl-transferasa y lactato deshidrogenasa; también observaron un significativo incremento de malondialdehído, lo que indica claramente que el daño en el hígado se habría producido por el efecto de los radicales libres.

La administración de vitamina C en ratones ejerce protección contra la acción dañina ocasionada por la administración de hierro en la dieta, 0,2 % (p/p) durante los primeros 90 días y 0,4 % (p/p) los últimos 30 días que duró el experimento ⁽²⁰⁾, los ratones también recibieron en su dieta 2 g de vitamina C/kg de alimento. Los resultados permiten observar que la vitamina C previene la dilatación o hinchamiento mitocondrial, disipación del potencial de membrana mitocondrial e inhiben la apoptosis al impedir la generación de especies reactivas de oxígeno. Estos resultados difieren de aquellos que hemos obtenido en nuestros estudios en el que mostramos daño hepático.

Luego de ingerir diferentes dosis de hierro durante 12 semanas, las ratas presentaron hemosiderosis hepática microscópica cuya intensidad se incrementó apreciablemente ⁽²¹⁾, y que fue más intensa en la región portal que en la zona central. La intensidad al azul de Prusia fue dependiente de la concentración de hierro en los alimentos que estuvo comprendido entre 350 y 20 000 µg/g de alimento. Este efecto que ejerce la ingesta de hierro por animales de experimentación, como la rata, sugiere la probable participación de este metal de transición en reacciones vinculadas con la generación de radicales libres, que por su naturaleza son perjudiciales para el hígado.

La suplementación con hierro y vitamina C a jóvenes del sexo femenino ⁽²²⁾ se realizó en 60 voluntarias seleccionadas de un universo de 289. Este ensayo clínico se diseñó formando dos grupos, en el primero están los participantes que solamente recibieron 50 mg de hierro elemental; en el segundo los que ingirieron 50 mg de hierro elemental y 500 mg de vitamina C durante 12 semanas. Al finalizar el ensayo clínico los autores observaron que la administración de hierro durante 12 semanas no afectó la concentración sérica de vitamina C, en cambio, mejoró la absorción de hierro y normalizó el almacenamiento de hierro en el organismo de las jóvenes que participaron en el experimento.

Diversas observaciones muestran que el hierro se acumula de manera preferente en algunos órganos, dos de ellos son el hígado y el corazón ⁽²³⁾, por lo que estos tejidos se hacen susceptibles a desarrollar procesos oxidativos, como ocurre en nuestro estudio, donde la administración de hierro y vitamina C altera la arquitectura hepática, efecto que no se observa con el hierro hemo.

Un incremento notorio de marcadores de estrés oxidativo, como las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y grupos carbonilo en proteínas se han encontrado en ratas WKY con bajos niveles de hierro y que luego fueron tratadas con 8 mg de sulfato ferroso, efecto que aumentó cuando a las ratas se les administró adicionalmente 24 mg

de vitamina C ⁽²⁴⁾. Estos resultados difieren de aquellos que hemos observado en nuestro estudio en el que la capacidad antioxidante de los grupos experimentales no mostró diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

En otra observación realizada en cultivos de células Caco-2 se produjo un considerable incremento de los niveles de malondialdehído (indicador de estrés oxidativo) cuando estas células se trataron con hierro y vitamina C (ambos a una concentración 0,2 mM) ⁽²⁵⁾.

Estos resultados se relacionan con la probable causa del daño oxidativo que observamos en los experimentos que hemos realizado en ratas, donde se muestra que el grupo que recibió el tratamiento con sulfato ferroso y vitamina C presenta mayor daño hepático que aquellas ratas tratadas con hierro hemo.

El tratamiento de un homogenizado de corteza de cerebro de rata con hierro-ascorbato, ha mostrado encontrarse estrechamente vinculado con un incremento de la actividad de lactato deshidrogenasa, lo que constituye una evidencia de que ha ocurrido una pérdida de la integridad de la membrana de los sinaptosomas como consecuencia de un proceso de peroxidación. Estos resultados difieren de aquellos que hemos observado en el cerebro de las ratas tratadas con hierro hemo y ascorbato con sulfato ferroso, en los que no se aprecian modificaciones en la arquitectura de las células nerviosas ⁽²⁶⁾.

En conclusión, se observó que los resultados experimentales son un poco controversiales, debido a que en ocasiones la vía de administración de elementos como el hierro o compuestos como la vitamina C es diferente, y naturalmente, en ciertas situaciones no es posible realizar comparaciones debido a que las dosis utilizadas difieren y las respuestas esperadas no ocurren.

Es necesario realizar otros estudios que utilicen concentraciones definidas de hierro no hemo y hierro hemo, así como adicionar la vitamina C al hierro no hemo, ya que constituye la recomendación que reciben los pacientes anémicos; pero, adicionalmente, es necesario también utilizar nuevos indicadores de daño hepático y cerebral para precisar mejor la naturaleza de los efectos observados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. ENDES-2016. Perú: Lima; 2017.
2. Lane DJR, Richardson DR. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med*. 2014 Oct;75:69-83.
3. Lane DJR, Robinson SR, Czerwinska H, Bishop GM, Lawen A. Two routes of iron accumulation in astrocytes: Ascorbate-dependent ferrous iron uptake via the divalent metal transporter (DMT1) plus an independent route for ferric iron. *Biochem J*. 2010 Nov;432(1):123-32.
4. Hallberg L, Brune M, Rossander L. The role of vitamin C in iron absorption. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 1989 Feb;30:103-8.
5. Troesch B, Egli I, Zeder C, Hurrell RF, Zimmermann MB. Fortification iron as ferrous sulfate plus ascorbic acid is more rapidly absorbed than as sodium iron EDTA but neither increases serum nontransferrin-bound iron in women. *J Nutr*. 2011 May;141(5):822-7.
6. Wolff NA, Garrick MD, Zhao L, Garrick LM, Ghio AJ, Thévenod F. A role for divalent metal transporter (DMT1) in mitochondrial uptake of iron and manganese. *Sci Rep*. 2018 Jan 9;8:211.
7. Nam TS, Shim JY, Kim BJ, Rah Y, Hyun PK, Kim SY, et al. Clinical Study on the iron absorption from heme-iron polypeptide and nonheme-iron. *Nut Sci*. 2006 Nov;9(4):295-300.
8. Seligman PA, Moore GM, Schleicher RB. Clinical studies of HIP: An oral-iron product. *Nut Res*. 2000;20(9):86.
9. West AR, Oates PS. Mechanisms heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 14;14(26):4101-10.
10. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions?. *FASEB J*. 1999 Jun;13(9):1007-24.
11. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*. 2015 Jan5(35):27986-28006.
12. Hernández-García D, Wood CD, Castro-Obregón S, Covarrubias L. Reactive oxygen species: A radical role in development?. *Free Radic Biol Med*. 2010 Jul 15;49(2):130-43.
13. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and diseases mechanisms. *Redox Biology*. 2013 Feb;1(1):244-57.
14. Fehér J, Csomós G, Vereckei A. *Free Radicals Reactions in Medicine*. 1987. Germany: Springer-Verlag Berlin. pp 199.
15. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radical in Biology and Medicine*. 2007. 4th ed. Oxford: Oxford University Press.
16. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996 Jul 15;239(1):70-6.
17. Galaris D, Evangelou A. The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Apr;42(1):93-103.
18. Gholampour F, Keikha S. Berberine protects the liver and kidney against functional disorders and histological damages induced by ferrous sulfate. *Iran J Basic Med Sci*. 2018 May;21(5):476-82.
19. Abdel-Reheim MA, Shehata Messiha BA, Abo-Saif AA. Hepatoprotective effect of Diosmin on iron-induced liver damage. *Int J Pharm*. 2017 Jul;13(6):529-40.
20. He H, Qiao Y, Zhang Z, Wu Z, Liu D, Liao Z, et al. Dual action of vitamin C in iron supplement therapeutics for iron deficiency anemia: prevention of liver damage induced by iron overload. *Food Funct*. 2018 Oct 17; 9(10): 5390-5401.
21. Whittaker P, Hines FA, Robl MG, Dunkel VG. Histopathological evaluation of liver, pancreas, spleen, and heart from iron-overloaded Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol*. 1996 Sep-Oct;24(5):558-63.
22. Khoshfetrat MR, Mortazavi S, Neyestani T, Mahmoodi MR, Zerafati-Shoae N, Mohammadi-Nasrabadi F. Iron and vitamin C Co-Supplementation increased serum vitamin C without

Estudio histopatológico de los efectos de la administración de hierro hemo y sulfato ferroso con vitamina C en cerebro e hígado de rata

- adverse effect on zinc level in iron deficient female youth. Int J Prev Med. 2014 Aug;5(8):1037-44.
23. Yatmark P, Morales NP, Chaisri U, Wichaiyo S, Hemstapat W, Srichairatanakool S, et al. Iron distribution and histopathological characterization of the liver and heart of β -thalassemic mice with parenteral iron overload: Effects of deferoxamine and deferiprone. Exp Toxicol Pathol. 2014 Sep;66(7):333-43.
24. Srigiridhar K, Nair KM. Supplementation with alpha-tocopherol or a combination of alpha-tocopherol and ascorbic acid protects the gastrointestinal tract of iron-deficient rats against iron-induced oxidative damage during iron repletion. Br J Nutr. 2000 Aug;84(2):165-73.
25. Courtois F, Delvin E, Ledoux M, Seidman E, Lavoie JC, Levy E. The antioxidant BHT normalizes some oxidative effects of iron + ascorbate on lipid metabolism in Caco-2 cells. J Nutr. 2002 Jun;132(6):1289-92.
26. Cardoso SM, Pereira C, Oliveira R. Mitochondrial function is differentially affected upon oxidative stress. Free Radic Biol Med. 1999 Jan;26(1-2):3-13.

Fuentes de financiamiento:

Universidad de San Martín de Porres: proyecto E10012018018
CONCYTEC: proyecto N° 145-2015-Cienciaactiva.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Emilio Guija Poma

Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531. La Molina. Lima, Perú.

Teléfono: 01 3652300, anexo 148.

Correo electrónico: eguijap@usmp.pe/ eaa.alvarado@hotmail.com

Recibido: 20 de noviembre de 2018.

Evaluado: 27 de noviembre de 2018.

Aprobado: 05 de diciembre de 2018.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Guija-Poma E		https://orcid.org/0000-0002-2522-2772
Troncoso-Corzo L		https://orcid.org/0000-0003-1075-874X
Palomino-Paz F		https://orcid.org/0000-0003-1812-0222
Guija-Guerra H		https://orcid.org/0000-0002-0698-4464
Oliveira-Bardales G		https://orcid.org/0000-0001-5805-3795
Ponce-Pardo J		https://orcid.org/0000-0001-9107-2752
Núñez-Fonseca M		https://orcid.org/0000-0002-9223-0983
Inocente-Camones M		https://orcid.org/0000-0003-0397-4356
Camarena-Chaviguri L		https://orcid.org/0000-0001-5050-247X

Análisis de la mortalidad perinatal en Lima Norte: uso del método BABIES

Luz E. Chan ^{1,a}; Lily G. Reyes ^{1,a}; Judith Cahuana-Aparco ^{1,2,b}; Paul Jesús Tejada-Llacsa* ^{2,b}

RESUMEN

Objetivo: Identificar la “Brecha de Oportunidad” mediante el método BABIES con el empleo de tasas de mortalidad perinatal.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal con la Base de datos de Vigilancia Epidemiológica Perinatal y Neonatal. Se determinó las tasas de mortalidad perinatal por distritos y por áreas de posible intervención según método BABIES.

Resultados: La tasa de mortalidad más baja se encontró en el distrito de Independencia (6,1 por 100 nacimientos vivos en 2014, y 5,9 en 2015, respectivamente). El área prioritaria de intervención en el distrito de Comas fue salud materna, y en Carabaylo, Cuidado durante el embarazo.

Conclusiones: El método BABIES permite identificar la Brecha de Oportunidad para poder dirigir intervenciones a nivel local.

Palabras clave: Mortalidad perinatal; Salud materna; Vigilancia (Fuente: DeCS BIREME).

Analysis of perinatal mortality in Northern Lima: using the BABIES method

ABSTRACT

Objective: To identify the “opportunity gap” with the BABIES method using perinatal mortality rates.

Materials and methods: A descriptive cross-sectional study was performed with the Perinatal and Neonatal Epidemiological Surveillance Database. Perinatal mortality rates by districts and by areas of possible intervention were determined according to the BABIES method.

Results: The district of Independencia had the lowest mortality rate, with 6.1 and 5.9 per 100 live births in the years 2014 and 2015, respectively. The priority area of intervention in the district of Comas was “maternal health” and in Carabaylo, “care during pregnancy”.

Conclusions: The BABIES method allows us to identify the “opportunity gap” which can guide us to perform interventions at the local level.

Keywords: Perinatal mortality; Maternal health; Surveillance (Source: MeSH NLM).

1. Red de Salud Túpac Amaru. Lima, Perú.

2. Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud (ADIECS-UNMSM). Lima, Perú.

a. Médico Salubrista.

b. Médico Cirujano.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad perinatal representa condiciones perinatales inadecuadas de los países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud estimó que el 98 % de las muertes perinatales ocurren en países en vías de desarrollo ⁽¹⁾. En el Perú, la mortalidad perinatal es de 14 defunciones por mil embarazos para el año 2017, según la Encuesta Nacional Demográfica y de Salud Familiar ⁽²⁾. La tasa de mortalidad perinatal engloba las muertes fetales y neonatales; debido a esto, sus valores permiten tener una visión de la atención prenatal, durante el parto y posparto. Además, representa un problema de salud prioritario a nivel mundial y nacional ⁽³⁾ por lo que es necesario tomar acciones en distintos niveles dirigidas a la gestante y recién nacidos. Los decisores de salud juegan un papel clave para la toma de decisiones e impulso de intervenciones, por lo cual resulta necesario contar con herramientas que permitan realizar un análisis local del problema y poder dirigir esfuerzos.

La Norma Técnica de Salud que establece el Subsistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Perinatal y Neonatal ⁽⁴⁾, aprobada en abril del 2009, señala que el análisis de la información en todos los niveles del sistema se realizará con el método BABIES (Birth Weight and Age-at-death Boxes for an Intervention and Evaluation System) ⁽⁵⁻⁸⁾.

Esta es una herramienta de evaluación adaptable que utiliza dos variables, edad en el momento de la muerte del feto-recién nacido y peso al nacer, lo cual permite analizar estos datos para identificar la Brecha de Oportunidad y con ello, priorizar intervenciones para reducir la muerte perinatal. La "brecha de oportunidad" es la diferencia entre las tasas de mortalidad de una subpoblación que ha logrado un mejor estado de salud con aquellas experimentadas por la población restante. Existe una "oportunidad" para lograr la equidad entre las poblaciones al mejorar la disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad, asequibilidad y la adecuación de los servicios para reducir la "brecha" ⁽⁵⁾. Existen reportes del uso y utilidad del método BABIES en Tanzania ⁽⁶⁾ y Estados Unidos ⁽⁸⁾.

Actualmente, se realiza un reporte nacional y local donde se estima el porcentaje relativo a todas las muertes perinatales de acuerdo a 4 áreas (Salud materna, Cuidado durante el embarazo, Cuidado durante el parto y Cuidado del recién nacido). Sin embargo, no existen reportes de la identificación de la Brecha de Oportunidad, y es importante calcularla, ya que por cada área identificada existe un paquete de posibles intervenciones en Salud Pública ⁽⁵⁾. Por tal motivo, nuestro objetivo es identificar la Brecha de Oportunidad mediante el método BABIES; y el objetivo

secundario es describir las características de la mortalidad perinatal de los distritos de Independencia, Comas y Carabayllo en la Red de Salud Túpac Amaru.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

El diseño de estudio fue descriptivo transversal. Se realizó el análisis secundario de los casos de muerte perinatal registrados desde el 1 de enero del 2014 hasta el 31 de diciembre del 2015 en el Subsistema de Vigilancia Epidemiológica Perinatal y Neonatal (SSVEPN) del área de epidemiología de la Red de Salud Túpac Amaru.

La unidad de análisis fue el caso de muerte perinatal reportado en los establecimientos de salud de los distritos de Independencia, Comas y Carabayllo. El registro de los casos fue realizado por los responsables de epidemiología de los establecimientos de salud en la ficha de notificación de muertes perinatales. Luego se digitalizó la información en el aplicativo NotiWeb-versión 2.5.

Variables y mediciones

Las variables consideradas fueron año, sexo, edad gestacional, fecha de nacimiento, fecha de fallecimiento, hora de nacimiento, hora de muerte, peso de nacimiento, tipo de muerte (categorizado como fetal o neonatal) y la categoría de la causa básica de muerte.

La categoría de la causa básica de muerte se consideró de acuerdo al CIE-10: P00 (Feto y recién nacido afectados por condiciones de la madre no necesariamente relacionadas con el embarazo presente), P02 (Feto y recién nacido afectados por complicaciones de la placenta, del cordón umbilical y de las membranas), P07 (Trastornos relacionados con duración corta de la gestación y con bajo peso al nacer, no clasificados en otra parte), P21 (Asfixia del nacimiento), P28 (Otros problemas respiratorios del recién nacido, originados en el período perinatal), P36 (Sepsis bacteriana del recién nacido), P95 (Muerte fetal de causa no especificada), Q00-Q99 (Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas), las demás categorías de diagnóstico se agruparon como "Otras".

Para la identificación de la Brecha de Oportunidad se utilizó el método BABIES, el cual evalúa la distribución de las muertes perinatales en una tabla de doble entrada; las variables son el peso al nacer y la edad al momento de la muerte. La distribución de las celdas se agrupan en 4 áreas que son Salud materna, Cuidado durante el embarazo, Cuidado durante el parto y Cuidado del recién nacido (Figura 1). Luego se calcula las tasas de mortalidad perinatal por cada área.

PESO (GRAMOS)	Muerte fetal		Muerte neonatal		
	Antes del parto	Intraparto	Después del parto		
			<24h	1-7 días	8-28 días
500-1499					
1500-2499					
2500 a más					

	Salud materna
	Cuidado durante el embarazo
	Cuidado durante el parto
	Cuidado del recién nacido

Figura 1. Distribución de casos de mortalidad perinatal según método BABIES

Para el cálculo del exceso de tasa de mortalidad perinatal se realiza la siguiente diferencia:

(Tasa de mortalidad perinatal calculada por cada área) - (Tasa de mortalidad perinatal de la población estándar por cada área) = (Exceso de tasa de mortalidad perinatal)

La población estándar puede ser externa (tasa de mortalidad perinatal de un país desarrollado), nacional (tasa de mortalidad perinatal nacional), o interna (tasa de mortalidad perinatal dentro de una subpoblación de una región a analizar). De acuerdo al método BABIES, la más recomendado para un análisis local es la interna (en nuestro caso, la población estándar es el distrito de Independencia debido a su baja tasa de mortalidad perinatal).

Finalmente, esta diferencia, a la que se le denomina exceso de tasa, nos permite identificar la brecha de oportunidad y priorizar intervenciones en Salud Pública.

Análisis estadístico

Para calcular la tasa de mortalidad perinatal se colocó en el numerador los casos de mortalidad registrados en el sistema de vigilancia, y como denominador, el total de recién nacidos reportado por cada distrito según el Instituto Nacional de Estadística e Informática para el año 2014 y 2015. Luego se calcularon las tasas por cada área (Salud materna, Cuidado durante el embarazo, Cuidado durante el parto y Cuidado del recién nacido). Para la identificación de la Brecha de

oportunidad se realizó el cálculo del exceso de tasa de mortalidad perinatal. Para ello, se consideró como población estándar de referencia al distrito con menor tasa de mortalidad perinatal en 2014 y 2015. Para la descripción de datos cuantitativos se usó la media y desviación estándar, los datos categóricos se expresaron en porcentajes. Se realizó un gráfico de barras para la distribución de muertes según la hora de nacimiento. Se utilizó STATA 14.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el permiso para usar la base de datos por la Red de Salud Túpac Amaru.

RESULTADOS

Entre los años 2014 al 2015 se obtuvieron 317 registros de muertes perinatales. El sexo masculino presentó una frecuencia de 177 (55,8 %). La edad gestacional media fue de $32,3 \pm 5,3$ semanas.

Se encontró que el mayor número de casos de muerte ocurrió por muerte fetal, excepto en el distrito de Independencia, donde fue por muerte neonatal. En relación a las causas de defunción, se observó que la más frecuente, en el total de casos, fue “feto y recién nacido afectado por condiciones de la madre”; sin embargo, esta proporción fue distinta en Independencia donde la principal causa fue “feto y recién nacido afectados por complicaciones de la placenta, del cordón umbilical y de las membranas” (Tabla 1).

Tabla 1. Características de casos de mortalidad perinatal en los distritos de Comas, Carabayllo e Independencia durante el periodo 2014-2015

Características	Distrito			Total
	Comas n (%)	Carabayllo n (%)	Independencia n (%)	
Sexo				
Masculino	101 (56,1)	50 (55,6)	26 (55,3)	177 (55,8)
Femenino	78 (43,3)	40 (44,4)	19 (40,4)	137 (43,2)
Indeterminado	1(0,6)	0	2 (4,3)	3 (1,0)
Edad gestacional en semanas				
Menos de 28	43(23,9)	18 (20,0)	13 (27,7)	74 (23,4)
28 a 31	40 (20,2)	15 (16,7)	6 (12,8)	61 (19,2)
32 a 36	50 (27,8)	30 (33,3)	12 (25,5)	92 (29,0)
37 a 42	47 (26,1)	27 (30,0)	16 (34,0)	90 (28,4)
Peso en gramos				
500 a 1499	86 (47,8)	36 (40,0)	21 (44,7)	143 (45,1)
1500 a 2499	40 (22,2)	23 (25,6)	7 (14,9)	70 (22,1)
2500 a 3999	49 (27,2)	29 (32,2)	17 (36,2)	95 (30,0)
4000 a más	5 (2,8)	2 (2,2)	2 (4,2)	9 (2,8)
Tipo de muerte				
Fetal	95 (52,8)	51 (56,7)	23 (48,9)	169 (53,3)
Neonatal	85 (47,2)	39 (43,3)	24 (51,1)	148 (46,7)
Año				
2014	87 (48,3)	52 (57,8)	24 (51,1)	163 (51,4)
2015	93 (51,7)	38 (42,2)	23 (48,9)	154 (48,6)
Causa básica de muerte				
• Feto y recién nacido afectados por condiciones de la madre no necesariamente relacionadas con el embarazo presente.	52 (28,9)	26 (28,9)	2 (4,26)	80 (25,2)
• Feto y recién nacido afectados por complicaciones de la placenta, del cordón umbilical y de las membranas.	9 (5,0)	8 (8,9)	12 (25,5)	29 (9,2)
• Trastornos relacionados con duración corta de la gestación y con bajo peso al nacer, no clasificados en otra parte.	8 (4,4)	4 (4,4)	5 (10,6)	17 (5,4)
• Asfixia del nacimiento.	3 (1,7)	1 (1,1)	1 (2,1)	5 (1,6)
• Otros problemas respiratorios del recién nacido, originados en el periodo perinatal.	34 (18,9)	15 (16,7)	2 (4,3)	51 (16,1)
• Sepsis bacteriana del recién nacido.	22 (12,2)	7 (7,8)	2 (4,3)	31 (9,8)
• Muerte fetal de causa no especificada.	31 (17,2)	13 (14,4)	5 (10,6)	49 (15,5)
• Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.	12 (6,7)	11 (12,2)	10 (21,3)	33 (10,4)
• Otras	9 (5,0)	5 (5,6)	8 (17,0)	22 (6,9)

La hora del día con mayor proporción de casos fue las 00:00 horas, con 64 nacimientos (20,2 %), esta tendencia se repitió en los tres distritos (Figura 2).

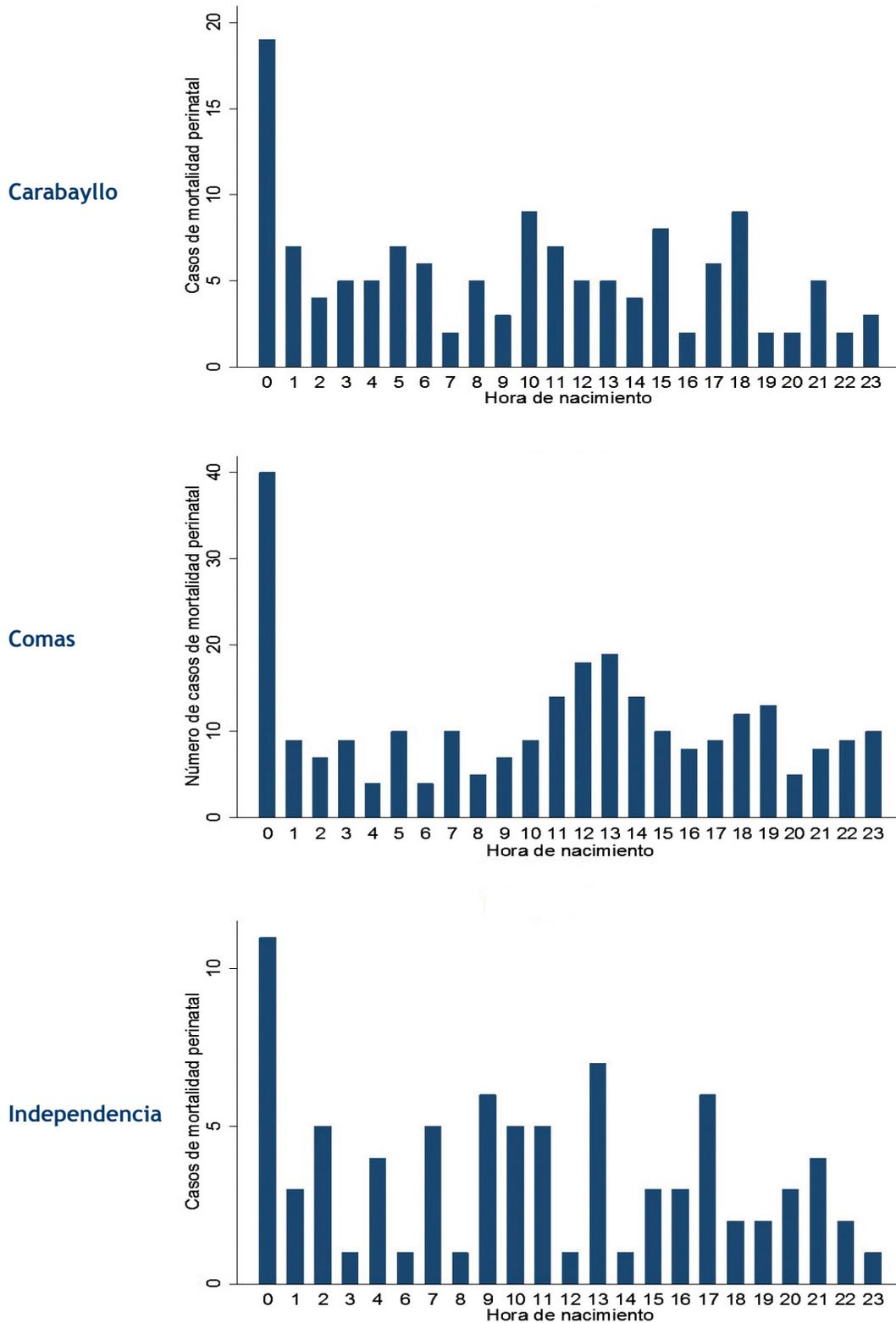


Figura 2. Número de casos de acuerdo a la hora de nacimiento en los distritos de Comas, Carabayllo e Independencia durante el periodo 2014-2015

En relación a la identificación de la Brecha de Oportunidad, se obtuvo que en el distrito de Comas el exceso de mortalidad perinatal fue mayor en el área de “Salud materna”. Por otro lado, en Carabayllo el exceso fue mayor en el área de “Cuidado durante el embarazo” para los años 2014 y 2015 (Tabla 2).

Tabla 2. Identificación de exceso de tasa de mortalidad perinatal de acuerdo a metodología BABIES

Distrito	Salud materna	Cuidado durante el embarazo	Cuidado durante el parto	Cuidado del recién nacido	Total
Independencia*					
Número de muertes perinatales	21	13	1	12	47
Tasa de mortalidad perinatal (por 1000 nacimientos)	2,7	1,7	0,1	1,5	6
Comas					
Número de muertes perinatales	86	47	3	44	180
Tasa de mortalidad perinatal (por 1000 nacimientos)	4,3	2,4	0,2	2,2	9,1
Exceso de tasa de mortalidad perinatal**	1,6	0,7	0,1	0,7	3,1
Carabayllo					
Número de muertes perinatales	36	33	1	20	90
Tasa de mortalidad perinatal (por 1000 nacimientos)	3,6	3,3	0,1	2	9
Exceso de tasa de mortalidad perinatal**	0,9	1,6	0	0,5	3

* Población tomada como estándar de referencia

** Exceso de tasa de mortalidad perinatal= Tasa de mortalidad perinatal por categoría - tasa de mortalidad perinatal del estándar

Se estimó la tasa de mortalidad perinatal por cada más baja tanto en el 2014 (6,1 por 1000 nacimientos) distrito, donde el distrito de Independencia tuvo la tasa como en el 2015 (5,9 por 1000 nacimientos) (Figura 3).

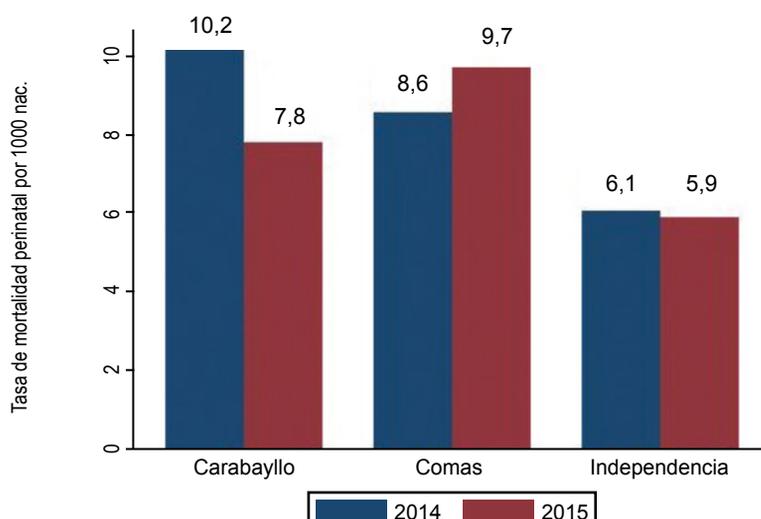


Figura 3. Tasa de mortalidad perinatal de los distritos Carabayllo, Comas e Independencia en los años 2014-2015

DISCUSIÓN

En la identificación de la Brecha de Oportunidad con la matriz BABIES se pudieron reconocer las áreas en las que se debería reforzar intervenciones. En Comas encontramos que la Salud materna tuvo el mayor exceso de tasa; esta área incluye las condiciones de la mujer antes del embarazo, momento que se ha descrito como prioritario para fortalecer la planificación familiar, identificar condiciones médicas preexistentes, mejorar la condición nutricional. Además, prevenir, identificar y tratar las infecciones, especialmente, las de transmisión sexual (ITS) y también prevenir el consumo de sustancias tóxicas como alcohol y drogas ⁽⁵⁾.

En el distrito de Carabayllo resalta el área de Cuidado durante la etapa prenatal. La intervención a este nivel incluye realizar un control adecuado y de calidad en esta fase para evitar complicaciones, identificar signos de alarma; así también, hacer seguimiento de casos de anemia y del cumplimiento de inmunizaciones, entre otros; lo que permite la reducción de riesgos ⁽⁵⁾.

El método BABIES ha ayudado a entender la mortalidad perinatal y a monitorizar intervenciones en varias experiencias. En Georgia, se encontró que el área materna requería intervenciones para reducir la tasa de mortalidad ⁽⁸⁾. Además, en Moldavia se usó esta metodología para monitorizar qué áreas necesitaron mejorar mediante intervenciones ⁽⁹⁾.

En nuestro país, encontramos un análisis de la mortalidad perinatal en la Dirección de Salud- Cusco (DISA-Cusco) que, aunque se desarrolló a partir de la base de datos de la matriz BABIES, no empleó la metodología BABIES para identificar la Brecha de oportunidad ⁽¹⁰⁾. En EE. UU. se emplea una versión adaptada a su realidad denominada Períodos Perinatales de Riesgo o PPOR por sus siglas en inglés ⁽¹¹⁾, la que también ha demostrado ser útil para ver diferencias de mortalidad perinatal de acuerdo a estado socioeconómico o raza ^(12,13).

Las tasas de mortalidad perinatal encontradas en los distritos de Comas, Carabayllo e Independencia son menores a las registradas a nivel nacional ⁽¹⁴⁾. Esta diferencia puede explicarse por las intervenciones que se han realizado en salud materna, neonatal e infantil ⁽¹⁵⁾. Además, se debe considerar las ventajas de estar localizados en la capital, donde se encuentra el mayor número de personal de salud, se tiene más información acerca del cuidado a la gestante y un acceso rápido a establecimientos de salud, factores que han sido identificados como claves en la reducción de mortalidad perinatal ⁽¹⁶⁾.

Se observó una mayor proporción de casos de mortalidad

perinatal alrededor de las 00:00 horas. Esta posible asociación entre la hora de nacimiento y mayor mortalidad perinatal ha sido estudiada desde hace mucho tiempo ⁽¹⁷⁾.

Los resultados varían, en algunos estudios se evidencia la relación entre morbilidad y mortalidad con el horario nocturno ⁽¹⁸⁾ y en otros no ⁽¹⁹⁾. Los que encuentran la relación, la atribuyen a cansancio del personal de salud; sin embargo, recomendamos profundizar la existencia de una posible asociación y evaluar otros factores que podrían estar relacionados.

En relación a las características, se ha visto que existe una proporción del 30 % de los casos que tienen un adecuado peso al nacer, por lo que es necesario identificar otros factores que justifiquen este porcentaje. Por otro lado, alrededor de 67 % tiene bajo peso al nacer, en consistencia con estudios que señalan a esta característica como un factor de riesgo principal asociado a mortalidad perinatal en el Perú ⁽²⁰⁾. Además, la mayoría son prematuros (71,6 %), un rasgo que también ha sido descrito como relacionado a mayores tasas de mortalidad perinatal ⁽¹⁰⁾.

Las características asociadas a la madre fueron las más frecuentes como causa básica de muerte. Sin embargo, en el distrito de Independencia encontramos que la mayoría de casos fueron ocasionados por complicaciones de la placenta, del cordón umbilical y de las membranas. Este perfil de causas de muerte perinatal es parecido, en el caso del distrito de Independencia, con lo reportado en países desarrollados ⁽²¹⁾ a diferencia de lo encontrado en Carabayllo y Comas que concuerdan con lo hallado en países de bajos y medianos ingresos ⁽²²⁾.

En relación a las limitaciones, se trabajó en base al registro secundario de datos de las fichas de vigilancia, lo que tiene una alta variabilidad y posibles casos de muerte perinatal no registradas ⁽²³⁾. Además, la misma metodología BABIES solo nos permite evaluar las causas de mortalidad en áreas de intervención de una manera simplificada, por lo que son necesarios estudios posteriores para un análisis específico de la mortalidad ⁽²⁴⁾. Si bien existen métodos que permiten un análisis más detallado, consideramos importante reportar el método de identificación de la Brecha de Oportunidad según el método BABIES porque se puede obtener con pocas variables, es rápido de calcular y resulta útil a nivel local para identificar intervenciones en Salud Pública.

Implicancia en Salud Pública

Este método permite tomar decisiones a nivel local, tanto por los entes rectores, como el personal de salud en los establecimientos de salud para priorizar acciones como promoción de estilos de vida saludables, campañas de concientización, educación e investigación; y efectivizar el uso de recursos humanos y económicos en las áreas de

mayor Brecha de Oportunidad, ya sea en salud materna, cuidados durante el embarazo, cuidados durante el parto y cuidados del recién nacido según el método BABIES. Por consiguiente, se podría mejorar los indicadores relacionados a salud materna y neonatal, reducir las tasas de mortalidad perinatal, y obtener un buen desarrollo del binomio madre-niño ⁽⁵⁾.

Implicancia clínica

La identificación de la Brecha de Oportunidad permite retroalimentar las prácticas en la actividad asistencial. Estos procedimientos implican realizar una adecuada historia clínica para detectar factores de riesgo, además de signos y síntomas que el diagnóstico de una patología previa al embarazo. Asimismo, se podrán identificar patologías fetales, atender el parto en condiciones adecuadas, realizar un óptimo control de puerperio, y dar al recién nacido una atención inmediata que identifique, oportunamente, posibles complicaciones ^(5,6).

En conclusión, de acuerdo al cálculo de la “Brecha de oportunidades mediante el método BABIES, el área prioritaria para la reducción de mortalidad perinatal en Comas es Salud materna, y en Carabaylo, Cuidados durante el embarazo. Este cálculo permitió comparar tasas en vez de porcentajes relativos como se suele reportar a nivel local. Esta comparación permitió vincular las áreas con un paquete de intervenciones, de acuerdo al método BABIES, para reducir la mortalidad perinatal en las localidades analizadas. Si bien este estudio sólo realizó la identificación de la “Brecha de Oportunidad”, consideramos que dado su fácil cálculo y evidencia de su utilidad, se tome en cuenta como un primer análisis de la mortalidad perinatal a nivel local.

Contribución de autores:

LC y LR participaron en la concepción del artículo, LC, LR, PTL y JCA en la redacción y aprobación de la versión final. LC y LR en la recolección de datos. PTL y JCA realizaron el análisis de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Neonatal and Perinatal Mortality [Internet]. Ginebra: WHO; 2006.
2. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2017 [Internet]. ENDES 2017. pp. 217-22. Disponible en: https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1525/index.html
3. Instituto Nacional de Salud. Prioridades Nacionales de Investigación 2015-2021 [Internet]. Lima: INEI; 2014. Disponible en: <http://www.portal.ins.gov.pe/es/prioridades-de-investigacion-en-salud>
4. Ministerio de Salud. Subsistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Perinatal y Neonatal [Internet]. Lima: MINSa, Dirección General de Epidemiología, 2009. Disponible en:

http://bvs.minsa.gov.pe/local/minsa/1014_OGE153.pdf

5. Lawn JE, McCarthy BJ, Rae Ross S. The Healthy Newborn: A Newborn Health Management Information System 2. CDC. 2002.
6. Kilonzo A, Kouletio M, McCarthy BJ, Whitehead SJ, Curtis KM. Improving surveillance for maternal and perinatal health in 2 districts of rural Tanzania. *Am J Public Health.* 2001;91(10):1636-40.
7. Wuhib T, McCarthy BJ, Chorba TL, Sinitina TA, Ivasiv I V, Mcnabb SJN, Underestimation of infant mortality rates in one republic of the former Soviet Union. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):e596-600.
8. Dunlop AL, McCarthy BJ, Freymann GR, Smith CK, Bugg GW, Brann AW. Analysis of feto-infant mortality using the BABIES framework: Georgia 1981-83 through 2001-03. *Int J Health Res.* 2010;(3):153-63.
9. Stratulat P, Curteanu A, Caraus T, Petrov V, Gardosi J. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. *BJOG.* 2014;121(4):167-71.
10. Romero Ramos C, Grajeda Ancca P, Ávila Alatrística J. Análisis de la mortalidad perinatal en Hospitales de la DISA Cusco a partir de la matriz babies 2003. *Rev Peru Pediatr.* 2004;57(3):28-37
11. Sappenfield WM, Peck MG, Gilbert CS, Haynatzka VR, Bryant T. Perinatal periods of Risk: Analytic preparation and phase 1 analytic methods for investigating feto-infant mortality. *Matern Child Health J.* 2010;14(6):838-50.
12. Kothari CL, Romph C, Bautista T, Lenz D. Perinatal Periods of Risk Analysis: Disentangling Race and Socioeconomic Status to Inform a Black Infant Mortality Community Action Initiative. *Matern Child Health J.* 2017;21(Suppl1):49-58.
13. Cai J, Hoff GL, Dew PC, Guillory VJ, Manning J. Perinatal Periods of Risk: Analysis of Fetal-Infant Mortality Rates in Kansas City, Missouri. *Matern Child Health J.* 2005;9(2):199-205.
14. ENDES. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2014. Encuesta Demográfica y Salud Fam; 2015.
15. MINSa. Plan estratégico nacional para la reducción de la mortalidad materna y perinatal 2009-2015. 2009.
16. Merali HS, Lipsitz S, Hevelone N, Gawande. AA, Lashoher A, Agrawal P, et al. Audit-identified avoidable factors in maternal and perinatal deaths in low resource settings: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:280.
17. Paccaud F, Martin-Béran B, Gutzwiller F. Hour of Birth As a Prognostic Factor for Perinatal Death. *Lancet.* 1988;331(8581):340-3.
18. Mgaya A, Hinju J, Kidanto H. Is time of birth a predictor of adverse perinatal outcome? A hospital-based cross-sectional study in a low-resource setting, Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):184.
19. Caughey AB, Urato AC, Lee KA, Thiet MP, Washington AE, Laros RK. Time of delivery and neonatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):496:e1-5.
20. Ticona RM, Huanco AD. Mortalidad Perinatal Hospitalaria en el Perú : Factores de Riesgo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005; 70:313-7.
21. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, et al. Stillbirths: The way forward in high-income countries. *Lancet.* 2011; 377(9778):1703-17.
22. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG.* 2014;121:141-53.

23. Espíritu N, Sacieta L, Pantoja L. Discrepancias en el registro de la mortalidad perinatal en Lima y Callao según fuente de información. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2007;24(4):363-9.
24. Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice?. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(3):167-75.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Paul Jesús Tejada-Llacsca

Dirección: Av. Gonzales Prada 719, Comas. Lima, Perú.

Teléfono: 942 183 586

Correo electrónico: paultejada24@gmail.com

Recibido: 24 de agosto de 2018.

Evaluado: 28 de agosto de 2018.

Aprobado: 19 de octubre de 2018.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Luz E. Chan

Lily G. Reyes

Judith Cahuana-Aparco

Paul Jesús Tejada-Llacsca

 <https://orcid.org/0000-0001-6148-5011>

 <https://orcid.org/0000-0002-6691-3879>

 <https://orcid.org/0000-0002-8969-3135>

 <https://orcid.org/0000-0003-0830-2786>

Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura

Anibal Díaz-Lazo* ^{1,2}; Carlos Barrientos-Huamani ^{1,2}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre edad vascular (EV) y disfunción endotelial (DE) en personas adultas que viven a más de 3000 m s.n.m.

Materiales y métodos: Se realizó estudio observacional, descriptivo, transversal en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión Huancayo-Perú, de enero a diciembre del 2015. Se calculó la EV mediante el SCORE de Framingham y la DE se evaluó con la prueba de vasodilatación mediada por flujo (VMF) en arteria braquial. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 67 personas (100 %), con edad media de 55,3 + 13,4 años (rango: 30-74), 41 (61,1 %) fueron mujeres. La EV y el valor delta fueron 57,9 + 18,3 y 2,3 + 9,3 años, respectivamente. El 53,7 % (36 participantes) presentaron EV incrementada y 22,3 % (15) fue mayor a 10 años. El aumento de edad, hipertensión arterial y sobrepeso fueron asociados con mayor riesgo cardiovascular. De 40 años a más se incrementa la EV en forma progresiva y es más frecuente en los varones. Las personas con DE presentaron riesgo alto (87,5 %) en comparación a los que tuvieron función endotelial normal (12,5 %) ($p=0,007$; OR: 8,52 IC95 % 1,7-41,4). Existe relación inversa entre la EV y la función endotelial ($r = -0.437$; $p = 0.000$). A mayor EV se incrementa la DE, y es mayor en los varones ($Rho = -1.0$; $p < 0,010$).

Conclusiones: Existe relación inversa entre la EV y DE. La determinación de la función endotelial podría mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en personas que viven a gran altura y así prevenir eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Riesgo; Enfermedades cardiovasculares; Endotelio; Hipertensión (Fuente: DeCS BIREME).

Vascular age and endothelial dysfunction in individuals living at high altitude

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between vascular age (VA) and endothelial dysfunction (ED) in adults living at more than 3,000 m.a.s.l.

Materials and methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was performed at the Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, Huancayo - Peru, from January to December 2015. The VA was calculated using the Framingham Risk Score and the ED was evaluated with the flow-mediated dilation (FMD) test in the brachial artery. A p-value <0.05 was considered significant.

Results: The study included 67 individuals (100 %), whose mean age was 55.3 ± 13.4 years (range: 30-74), out of which 41 (61.1 %) were women. The VA and the delta value were 57.9 ± 18.3 and 2.3 ± 9.3 years, respectively. Fifty-three point seven percent (53.7 %) (36 participants) had an increased VA and 22.3 % (15 participants) were older than age 10. Increasing age, hypertension and overweight were associated with higher cardiovascular risk. From age 40, VA progressively increases and is more common in men. Individuals with ED presented high cardiovascular risk (87.5 %) compared to those with normal endothelial function (12.5 %) ($p = 0.007$; OR: 8.52; 95 % CI: 1.7-41.4). There is an inverse relationship between VA and endothelial function ($r = -0.437$; $p = 0.000$). The higher the VA, the higher the ED, which is more frequent in men ($Rho = -1.0$; $p < 0.010$).

Conclusions: There is an inverse relationship between VA and ED. Determining the endothelial function could improve the stratification of cardiovascular risk in individuals living at high altitude and thus prevent cardiovascular events.

Keywords: Risk; Cardiovascular diseases; Endothelium; Hypertension (Source: MeSH NLM).

1. Universidad Peruana Los Andes, Facultad de Medicina Humana. Huancayo, Perú.

2. Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión. Servicio de Cardiología, Laboratorio de Ecocardiografía. Huancayo, Perú.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de mortalidad en los países desarrollados ⁽¹⁾. Así mismo, el desarrollo acelerado de la sociedad, los cambios en el estilo de vida y el incremento de la esperanza de vida han ocasionado que las enfermedades cardiovasculares pasen a ser consideradas como la principal causa de mortalidad en el mundo ⁽²⁾. Además, se conoce que el factor de riesgo es característica de una condición que predispone a la ocurrencia de una enfermedad ^(2,3), sin embargo, se ha reportado que en personas aparentemente sanas el riesgo cardiovascular es el resultado de la interacción de múltiples factores ⁽⁴⁾.

La población general se caracteriza por tener factores de riesgo cardiovascular lo cual ha determinado establecer guías clínicas o protocolos como el SCORE de Framingham ⁽³⁾, a ello se añade el cálculo de la edad vascular como un marcador de predicción de probables eventos cardiovasculares a futuro ⁽⁵⁻⁷⁾. Existen tablas que transforman el riesgo cardiovascular absoluto en edad vascular al cuantificar en qué medida el vaso sanguíneo ha envejecido por acción de los factores de riesgo cardiovascular más allá de la edad biológica ⁽⁵⁻⁷⁾. La conversión del riesgo absoluto en edad vascular permite comparar la edad biológica con la vascular para obtener una interpretación del riesgo absoluto al contexto de edad ⁽⁵⁻⁸⁾. El cálculo de padecer una enfermedad cardiovascular se basa en la determinación del SCORE de Framingham, una de ellas utiliza las siguientes variables clínicas: edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, diabetes mellitus y tabaquismo, se sustituye la medición del colesterol por el índice de masa corporal ⁽⁹⁾. El concepto de edad vascular simplifica la comunicación del estado de salud de una persona ⁽⁶⁻⁸⁾.

Por otro lado, se tiene conocimiento de que el endotelio es una fina capa de células que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos y se comporta como una glándula autocrina y paracrina ⁽¹⁾; mientras que la disfunción endotelial (DE) es una actividad anormal del endotelio ⁽¹⁾, además la función endotelial constituye un índice integrado tanto de la carga total de riesgo cardiovascular como de la suma de factores de protección vascular en un determinado individuo ⁽¹⁰⁾, en ese contexto la DE podría facilitar una mejor estratificación del riesgo cardiovascular y poner en práctica estrategias preventivas para disminuir la muerte por eventos cardiovasculares ⁽²⁾. La vasodilatación mediada por flujo (VMF) medida con ecografía de la arteria braquial es una técnica no invasiva para la evaluación de la función endotelial, asimismo, la VMF de la función endotelial dependiente del óxido nítrico es un procedimiento útil y muestra una relación con la progresión de los factores de riesgos cardiovasculares convencionales ^(10,11).

Aproximadamente 83 millones de individuos habitan en ciudades consideradas de elevada altitud (más de 2500 m s. n. m.) ⁽¹²⁾, que son, además, ambientes geográficos naturalmente hipobáricos e hipóxicos. Esta situación es un potente activador del sistema nervioso simpático que, asociada a la presencia del estrés oxidativo, ocasiona disfunción vascular ⁽¹³⁾. En nativos de gran altitud existe un mayor riesgo de edad vascular avanzada debido a un deterioro de la función endotelial y del músculo liso ^(13,14) lo que podría inducir a un riesgo cardiovascular incrementado ⁽¹⁵⁾.

En ese contexto, se ha diseñado un estudio con el objetivo de establecer la relación entre la disfunción endotelial y la edad vascular según el SCORE de Framingham en personas que viven a gran altura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, transversal. El estudio se realizó en el Laboratorio de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo, de enero a diciembre del 2015. El lugar donde se ha realizado la investigación es una ciudad de altura ubicada a 3270 metros sobre el nivel del mar (m s. n. m.).

La población inicial elegida estuvo conformada por adultos que han nacido y que viven en ciudades de gran altura durante toda su vida, provenientes de las zonas rurales y urbanas de la provincia de Huancayo, que fueron incorporadas al azar, previa aceptación voluntaria. La muestra se determinó mediante criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron tener de 30 a 74 años de edad, haber nacido y vivir entre los 3000 a 5000 m s. n. m., de ambos sexos y que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron presentar enfermedad aguda, inflamatoria, infecciosa o metabólica, tener diagnóstico de arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o enfermedad psiquiátrica. El tamaño de la muestra final fue de 67 personas y se aplicó el muestreo no probabilístico por conveniencia. Los datos se registraron en un cuestionario en el que se consideraron la edad biológica y vascular, el género, los datos antropométricos, clínicos, ecográficos, y el nivel de riesgo cardiovascular según el estudio de Framingham.

Variables y mediciones

Factor de riesgo cardiovascular: Es una característica biológica o estilo de vida que cuenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular en aquellos individuos que lo presenten ^(14,15).

Diabetes mellitus: Cuando se encontró un nivel de glicemia > 126 mg/dl en examen realizado en ayunas o tener diagnóstico previo de diabetes mellitus ⁽¹⁶⁾.

Hipertensión arterial: Fue considerado cuando los valores de presión arterial (PA) obtenidos fueron > 140/90 mmHg al realizar dos mediciones con tensiómetro de mercurio, en reposo, con paciente en posición sentada, o tuvieron el diagnóstico de hipertensión arterial con valores normales y que estuvieron recibiendo tratamiento ⁽¹⁷⁾.

Índice de masa corporal (IMC) ⁽¹⁷⁾: Se determinó con la medición del peso corporal (kilogramos), dividido por la altura al cuadrado (metros²). Se considera sobrepeso un IMC entre 25 a 29 kgs/m² y obesidad el IMC > 30 kgs/m².

Dislipidemia: Fue considerada cuando presentó, al menos, un valor alterado del perfil lipídico con niveles de colesterol sérico en ayunas >200 mg/dl, colesterol LDL > a 100 mg/dl, colesterol HDL <50 mg/dl en mujeres y < 40 mg/dl en varones, o triglicéridos >150 mg/dl ⁽¹⁸⁾.

Tabaquismo: Haber fumado por lo menos una vez durante el último año ⁽¹⁹⁾.

Sedentarismo: Si reportó que no realiza actividad física por más de 30 minutos por día ⁽²⁰⁾.

Nivel de riesgo cardiovascular: Se aplicó el modelo de riesgo de Framingham, que fue considerado de la siguiente manera: Bajo riesgo (cuando el riesgo de un evento cardiovascular en 10 años es menor al 10 %), riesgo intermedio (cuando el riesgo de un evento cardiovascular a 10 años está comprendido entre 10 a 20 %) y alto riesgo (cuando el riesgo de un evento cardiovascular a 10 años es mayor al 20 %) ⁽⁵⁾.

Edad vascular: Es una forma de transformar el riesgo absoluto en otro concepto más entendible por el paciente ^(5-7,21) y consiste en la edad que tendría una persona del mismo sexo con el mismo nivel de riesgo cardiovascular estimado, pero con todos los factores de riesgo en niveles normales ^(5-7,21).

Variación delta: Es la diferencia entre la edad vascular y la edad cronológica o biológica ⁽⁷⁾.

Disfunción endotelial: Se consideró como diagnóstico de DE, la dilatación posthiperemia de la arteria braquial por la presencia de menos del 10 % de dilatación del diámetro de la arteria con relación al diámetro basal ⁽¹¹⁾.

Ciudad de gran altura: Localidad ubicada entre los 3000 a 5000 m s. n. m ⁽²²⁾.

Procedimientos

El estudio ecográfico de la arteria braquial fue realizado

por un médico cardiólogo con amplia experiencia en estudios ultrasonográficos vasculares. La función endotelial se evaluó por dilatación dependiente del endotelio (DDE) con la prueba de hiperemia reactiva o dilatación mediada por flujo sanguíneo (DMF) estudiada por ultrasonografía, que constituye el método no invasivo de referencia para evaluar la DE ^(10,11,23). Para realizar el procedimiento se empleó ecógrafo Philips con transductor lineal de 10 MHz, la medición se realizó con el paciente en posición supina, en reposo, en el brazo izquierdo, en las mañanas.

La arteria braquial fue identificada en secciones longitudinales y localizadas a 5-10 cm del pliegue del codo. Las imágenes ultrasonográficas fueron tomadas en reposo y durante la hiperemia reactiva. El diámetro interno de la arteria braquial fue medido al final de la diástole y la velocidad del flujo sanguíneo fue evaluada con ecografía *doppler* pulsado con muestra tomada en el centro de la arteria braquial. El esfigmomanómetro se insufló en el antebrazo izquierdo hasta 200 mmHg durante 5 minutos, después de realizar el desinflado, fue nuevamente medido el diámetro de la arteria braquial entre los 60 a 90 segundos posteriores a la relajación del manguito de medición ^(10,11). Se calculó el porcentaje de variación de la dilatación mediada por flujo (DMF) con la siguiente fórmula: IDMF = [(diámetro posthiperemia-diámetro basal) x 100]/diámetro basal ^(9,10).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico descriptivo con frecuencias y medias, el análisis inferencial con X², t de Student, coeficiente de relación de Rho Spearman, regresión lineal simple y múltiple con SPSS V22. Se consideró significativo un p < 0.05.

Consideraciones éticas

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo. Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante. Los datos recolectados durante el estudio se utilizaron solo para fines de investigación y se manejaron como confidenciales.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 67 (100 %) personas, 26 (35,4 %) fueron varones y 41 (64,6 %) mujeres, el promedio de edad fue 55,3 ± 13,4 años (rango: 30-74). En la tabla 1 se muestra que a medida que se incrementa el promedio de edad, la presión arterial sistólica y diastólica se aumenta el nivel de riesgo cardiovascular. Además, la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales tales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial y el sobrepeso fueron asociados a un nivel de riesgo alto.

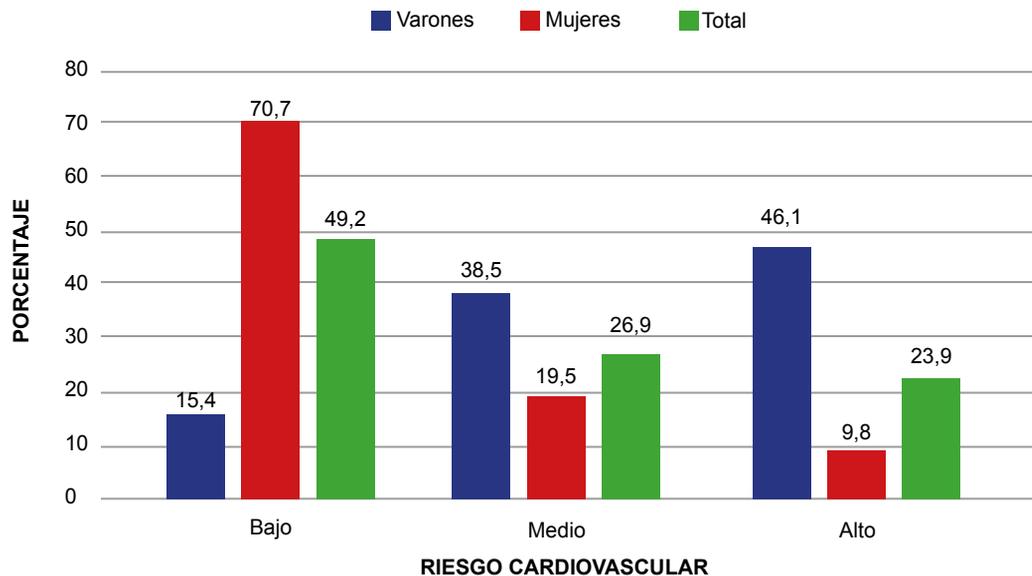
Tabla 1. Riesgo cardiovascular según score de Framingham y características clínicas epidemiológicas

Variables	Riesgo bajo N=33	Riesgo medio N=18	Riesgo alto n=16
Edad (años), X ± DS	46,4 ± 12,3	62,1 ± 6,7	66,6 ± 7,3
Varones, n (%)	4 (12,1)	10 (55,)	12 (75,0)
Mujeres, n (%)	29 (87,9)	8 (44,5)	4 (25,0)
Índice de masa corporal (kg/m ²), X ± DS	26,0 ± 5,0	26,1 ± 3,4	25,1 ± 3,4
Presión arterial sistólica, X ± DS	107,4 ± 11,5	124,4 ± 8,3	138,1 ± 27,8
Presión arterial diastólica, X ± DS	70,3 ± 11,2	81,9 ± 10,0	83,1 ± 14,7
Frecuencia cardiaca (lat x min), X ± DS	73,9 ± 14,2	71,4 ± 11,4	70,2 ± 12,6
Saturación O ₂ (%), X ± DS	92,9 ± 2,6	92,6 ± 3,4	92,5 ± 4,2
Hipertensión arterial, n (%)	2(6,0)	8(44,4)	4(25,0)
Sobrepeso, n (%)	10(30,3)	6(33,3)	6(37,0)
Obesidad, n (%)	7(21,2)	4(7,0)	2(12,5)
Diabetes mellitus, n (%)	2(6,0)	2(11,1)	3(18,7)
Dislipidemia, n (%)	0(0,0)	5(27,7)	0(0,0)
Sedentarismo, n (%)	4(12,1)	1(5,5)	1(6,2)

Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

De la muestra de 67 (100 %) personas incluidas en el estudio, 23,9 % (16) presentaron riesgo cardiovascular alto, 26,9 % (18) riesgo medio y 46,1 % (33) riesgo bajo. En la figura 1 se muestra que 70,7 % (29) de las mujeres presentaron riesgo

cardiovascular bajo en comparación al 15 % (4) de los varones (p=0,0001). El 46,1 % (12) de varones presentaron riesgo cardiovascular alto, cifra alta en relación al 9,8 % (4) de las mujeres (p= 0,0016). El 23,9 % (16), 26,9 % (18) y 46,1 % (33)



Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

Figura 1. Riesgo cardiovascular global a 10 años según SCORE de Framingham y género

El 53,7 % (36) de personas presentaron una EV incrementada en relación a la EB, 22 (32,8 %) personas por encima de los 6 años y 15 (22,3 %) personas más de 10 años. La EB y EV fueron mayores en los varones (59,6 ±12,1 y 63,1 ± 14,5) en comparación a las mujeres (52,8 ±13,5 54,5 ± 19,5). El incremento promedio de la EV fue de 3,6 años en los varones y de 1,5 años, en las mujeres. La EB y EV total fue de 55,4 ± 13,4 y 57,8 ± 18,3 años,

respectivamente, y se observa un incremento global de 2,4 años.

En la tabla 2 se muestra la edad biológica y vascular según grupo etario. Se observa que a partir de la cuarta década de la vida se incrementa la edad biológica, así como también, aumenta la edad vascular, incremento que es mucho mayor desde los 60 años.

Tabla 2. Edad biológica y vascular según grupo etario

Grupo etario (años)	Edad biológica, X + DS	Edad vascular, X + DS	Delta, X + DS
30-39	33,0 ± 3,0	31,3 ± 6,7	- 1,6 ± 5,4
40-49	45,5 ± 3,4	47,5 ± 12,3	2,0 ± 10,2
50-59	53,5 ± 2,7	56,2 ± 12,2	2,9 ± 11,7
60-74	67,5 ± 4,1	71,2 ± 10,4	3,6 ± 8,4

Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

Para evaluar la asociación entre la DE y EV se distribuyó a la población en dos grupos. En uno, los que presentaron DE (n₁), que fueron 37 (55,2 %); y en el segundo grupo los que no tuvieron diagnóstico de DE (n₂) que fueron 30 (44,8 %). En la tabla 3, se muestra que las personas con DE incrementaron su edad biológica a vascular en promedio 5,4 años (p=0,065), a diferencia de las personas

con función endotelial normal donde la edad vascular estuvo disminuida en promedio 1,4 años en comparación a la edad biológica (p=0.754). Asimismo, el promedio de edad biológica es mucho menor en las personas con función endotelial preservada o normal en comparación a las personas con DE.

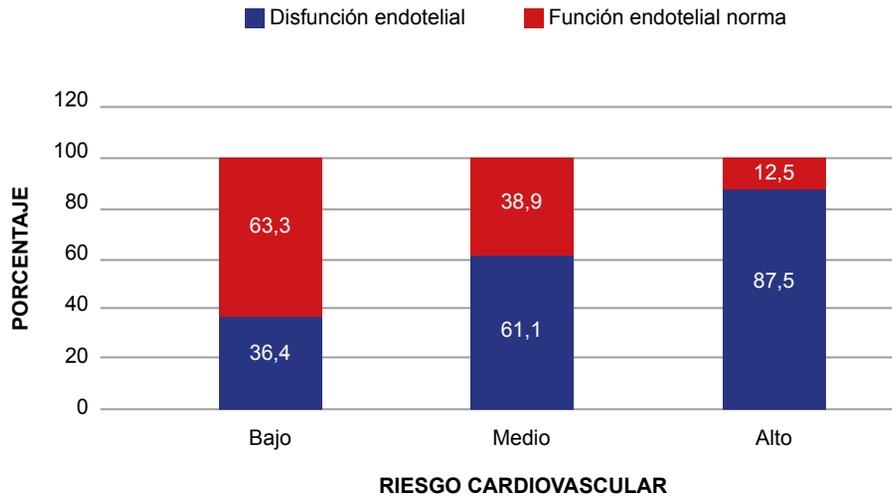
Tabla 3. Edad biológica y vascular en personas con función endotelial normal y disfunción

Variable	Edad biológica, X + DS	Edad vascular, X + DS	Delta, X + DS
Disfunción endotelial	61,2 + 10,3	66,7 + 14,3	5,4 +- 9,3
Función endotelial normal	48,4 + 13,4	47,1 + 17,0	-1,4 +- 7,9

Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

En la figura 2 se observa que las personas con DE presentaron riesgo cardiovascular alto (87,5 %) a 10 años, según el SCORE de Framingham, en comparación a los que tuvieron función endotelial normal (12,5 %) (p=0,007), a diferencia del grupo que reportó riesgo cardiovascular bajo, cuya mayor frecuencia fue asociada a las personas con función endotelial normal (63,6 %), en comparación

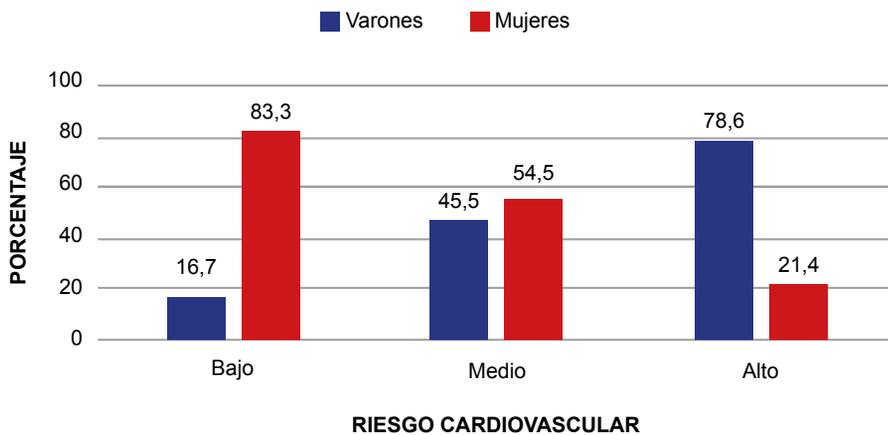
al grupo con DE (36,4 %) (p= 0,002). Asimismo, se muestra que a medida que se incrementa el nivel de riesgo cardiovascular se aumenta la frecuencia de DE, la que se relaciona, medianamente, de forma inversa con el grupo de personas que presentaron función endotelial normal, lo cual no fue significativo (R de Spearman= -0.5; p= 0,667).



Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

Figura 2. Riesgo cardiovascular global a 10 años según SCORE de Framingham en personas con disfunción endotelial

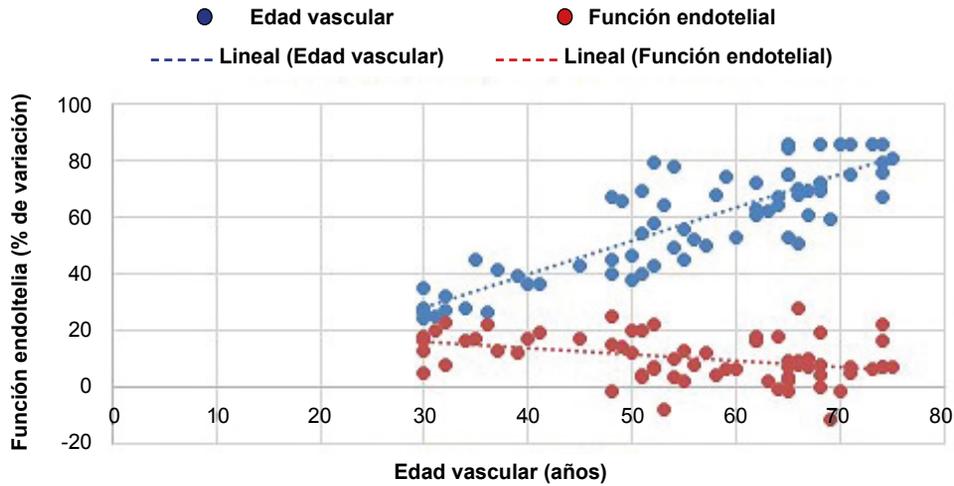
En la figura 3 se observa un incremento progresivo del nivel de riesgo en los varones con disfunción endotelial, la misma que se relaciona de forma inversa con el nivel de riesgo de las mujeres (R de Spearman = -1,0; p < 0,010)



Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

Figura 3. Nivel de riesgo cardiovascular en personas con disfunción endotelial según género

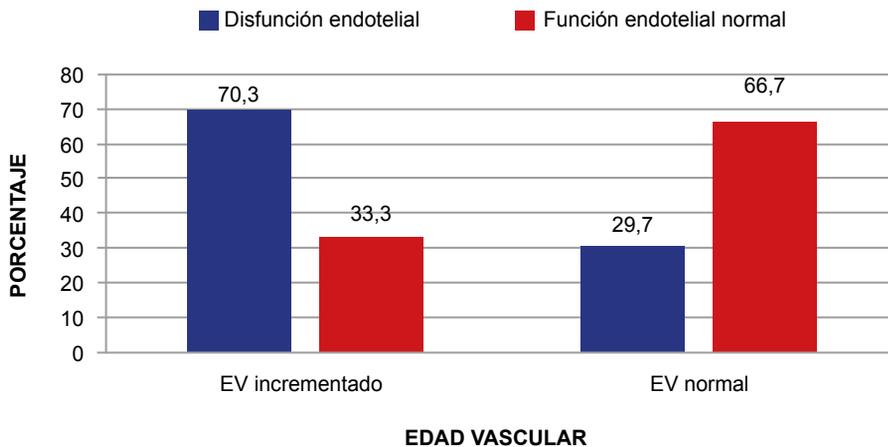
Al aplicarse regresión lineal simple se encontró que existe relación inversa entre la EV y la función endotelial ($r = -0,437$; $p = 0,000$), y entre la EB y la función endotelial ($r = -0,360$; $p = 0,003$). Al aplicarse la regresión lineal múltiple se encontró que el incremento de la edad vascular se relaciona de forma inversa significativamente con el deterioro de la función endotelial ($r = -0,392$; $p = 0,031$) y no se encontró significancia con la EB (Figura 4).



Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

Figura 4. Edad vascular y función endotelial en personas que viven a gran altura

En la figura 5 se observa que, de cada tres personas con edad vascular incrementada, dos presentaron DE y solo en un tercio se encontró DE con edad vascular normal ($p= 0,002$).



Fuente: Cuestionario de recolección de datos. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura. 2015

Figura 5. Edad vascular y disfunción endotelial en personas que viven a gran altura

DISCUSIÓN

En el mundo, la mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares se ha incrementado en un tercio entre 1990 y el 2010; para el año 2015 se había previsto que

una de cada tres muertes sería ocasionada por enfermedad cardiovascular ⁽²⁴⁾.

Los factores de riesgo actúan como iniciadores, promotores, potenciadores y precipitadores en el proceso

de la enfermedad cardiovascular y, generalmente, no se presenta un único factor de riesgo, sino que un gran número de pacientes muestran varios, que interactúan unos con otros, lo que genera una potenciación en el resultado final, como se observa cuando existe una combinación de hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo, que aumenta hasta en 16 veces el riesgo cardiovascular ⁽²⁵⁾.

Para una valoración integral de la salud de las personas es fundamental determinar el riesgo cardiovascular y así establecer tratamientos óptimos para una atención diferenciada según el nivel de riesgo. En ese contexto, son útiles las escalas de medida del riesgo cardiovascular, como la que se deriva del estudio de Framingham, el proyecto SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation 2003) que se aplica en Europa, el QRISK en Reino Unido o el estudio PROCAM para la población alemana, que tratan de establecer el mejor puntaje de riesgo para sus respectivas poblaciones con las características propias de sus regiones ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Se ha descrito en todas las tablas de score de estratificación de riesgo cardiovascular que la edad es un factor muy importante al determinar un mayor puntaje y, por lo tanto, incrementar riesgo ^(5,25). El puntaje de Framingham que se ha aplicado utiliza seis factores de riesgo como variables no modificables, la edad y el género; así mismo, las variables susceptibles de ser modificables como presión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes mellitus, colesterol total y colesterol HDL (este último es sustituido por índice de masa corporal) ^(5,25). Un análisis crítico que se realiza a las tablas de medición del riesgo cardiovascular es que este cálculo es una probabilidad poblacional que se aplica a individuos concretos, por lo que no siempre se identifican a los sujetos que van a presentar el evento cardiovascular ⁽²¹⁾. En consecuencia, cuando se calcula el riesgo cardiovascular hay que considerar a la población de origen, el evento cardiovascular que se mide y el horizonte temporal en que se da que generalmente, es a 10 años ⁽²¹⁻³⁰⁾.

En la búsqueda de la valoración del riesgo cardiovascular integral, se estableció la edad vascular que representa la edad hipotética del sistema cardiovascular que podría ser una alternativa para precisar, aún más, el riesgo cardiovascular de una persona ^(6,21,31). Al respecto, Cuende et al. (2013) señalan que el principal problema que se ha reportado en personas jóvenes con niveles elevados de los factores de riesgo cardiovascular es que presentan un riesgo cardiovascular absoluto bajo, pero con el concepto de edad vascular se estima un riesgo cardiovascular relativo alto, lo que amerita implementar las medidas terapéuticas ⁽³¹⁾.

La puntuación de Framingham promedio según Herrera et al. ⁽³²⁾, fue 15,1 +- 7,17, en nuestro estudio fue 11,73 +-

9,29. Ruiz et al. (2013) ⁽²⁵⁾, en una investigación realizada en 25 ciudades del Perú reportó, para el año 2004, una prevalencia de riesgo cardiovascular absoluto bajo (63,3%), medio (18,8%) y alto (17,8%); y para el año 2010, encontró 59,8% de riesgo bajo, 19,5% de riesgo medio y 20,7% en riesgo alto. El estudio de Mayta-Calderón et al. ⁽³³⁾ (2015), en pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna, encontró que 48,3% estaba en riesgo bajo, 31,1% en riesgo medio y 20,6% en riesgo alto. En nuestra serie encontramos que 16 pacientes (23,9%) presentaron riesgo cardiovascular alto y 18 participantes (26,9%), riesgo medio, estos porcentajes son elevados en comparación a lo reportado por estudios previos ^(25,33).

Se ha descrito que los factores de riesgo cardiovascular asociados a riesgo alto y medio fueron el sexo masculino, la edad avanzada, la diabetes mellitus y el tabaquismo ⁽³³⁾; en nuestra serie no se encontró asociación con el tabaquismo, pero sí con la edad avanzada, el sexo masculino y la diabetes. En la literatura plantea que, a medida que aumentan los valores de la presión arterial sistólica y diastólica, se incrementa el nivel de riesgo ⁽³³⁾. En nuestro estudio también encontramos un incremento del nivel de riesgo cardiovascular con el aumento de la presión arterial.

En la ciudad de Huancayo, durante el año 2004, se reporta una edad biológica promedio de 47 años y edad vascular de 52 años; mientras que para el año 2010, se reporta 50 y 55 años para la edad biológica y vascular, respectivamente ^(3,25). En nuestro estudio la edad biológica y vascular fueron más altas.

En la investigación de Masson et al. ⁽⁷⁾ en una población española, los hombres tenían un valor delta de edad mayor que las mujeres (6 años). El estudio de Mayta-Calderón et al. ⁽³³⁾ reportó un valor delta de 6,9 años, que es mayor en los hombres (9 años), que en las mujeres (4,5 años), además encontró delta - 0,8 años en pacientes de riesgo bajo; de 10,5 en el grupo de riesgo medio, y 16 años en el de riesgo alto ⁽³³⁾. Nosotros encontramos valores delta menores en comparación a ciudades localizadas a menor altura, y con una mayor diferencia en los varones.

La edad vascular está relacionada con el riesgo cardiovascular global, lo que determina los años que el paciente puede ganar o perder según controle sus factores de riesgo cardiovascular ⁽²⁾. Así, la edad vascular de un individuo es igual a la edad que tendría una persona con igual riesgo cardiovascular global, pero con todos los factores de riesgo dentro de los valores normales ⁽²⁾. Es decir, cuantifica en qué medida la arteria ha envejecido por efecto de los factores de riesgo más allá de la edad biológica. La conversión de riesgo absoluto en edad vascular permite comparar la edad biológica con la vascular para obtener una interpretación del riesgo

cardiovascular relativo en el contexto de la edad, y si la diferencia es elevada debe recibir tratamiento de inmediato, independientemente si el valor absoluto sea mayor o menor, porque significa que tiene un pobre estilo de vida ^(1,6,7,25). Si la edad vascular es menor o mayor que la edad cronológica, una persona podría ser reclasificada en otra categoría de riesgo ^(6,7).

En consecuencia, la edad vascular nos indica la edad que le corresponde a las arterias de un individuo; si este valor se conoce, podría mejorarse la adherencia de los pacientes al tratamiento. Se describe en estudios previos, como el de Mayta-Calderón et al. ⁽³³⁾, que los valores encontrados para la edad biológica y vascular son similares a los hallazgos de nuestra serie. Además, en varones se reporta riesgo alto en 75,7 %, riesgo mediano en 55 % y riesgo bajo en 31,3 %. En nuestro estudio también hallamos porcentajes similares con riesgo alto (75 %) y riesgo mediano (55 %).

Mayta-Calderón et al. ⁽³³⁾, encontraron en su serie de pacientes, que el 68,9 % presentó una edad mayor que la edad cronológica. González ⁽³⁴⁾ (2015) en su estudio con pacientes hipertensos reportó un incremento de edad vascular de 1 año a más en 94,8 % de los casos; de 6 a más años, en 82,7 %; y de 11 a más en 56,8 %. La edad cronológica es menor en comparación a la edad vascular, tanto en varones como en mujeres, hallazgos similares son reportados en otros estudios ^(33,34). En nuestra casuística también encontramos casos con mayor aumento de la edad vascular en comparación a la edad biológica, sin embargo, solo el 53 % mostraron este aumento.

La hipertensión arterial aumenta de 2 a 3 veces el riesgo de todas las enfermedades arterioescleróticas, en especial, la enfermedad cerebro-vascular y la insuficiencia cardíaca ⁽⁵⁾. La hipertensión arterial acelera y aumenta la remodelación vascular relacionada con el incremento de la edad y esta puede impactar sobre la severidad del daño vascular en la hipertensión lo que indica la interacción entre la edad biológica y la elevación de la presión arterial ⁽¹⁾. Gonzales ⁽³⁴⁾ en un estudio de 58 personas hipertensas encontró 15,5 % de factor de riesgo cardiovascular, en hombres fue 17,3 % y en las mujeres 8,5 %. El 24 % presentaron riesgo alto y el 47 %, riesgo medio. Hallazgos similares a nuestro estudio, en el que la frecuencia es mayor en varones en comparación a las mujeres, la misma que podría ser explicada por el comienzo tardío de la enfermedad cardíaca en la mujer debido, probablemente, a la acción protectora de los estrógenos ⁽³⁴⁾.

Por otro lado, a la DE se ha relacionado con los factores de riesgo coronario, de forma que la vasodilatación mediada por flujo sanguíneo está disminuida en estadios tempranos de la enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial, hipercolesterolemia, fumadores y

diabéticos ⁽³⁵⁾. Calderon-Gerstein et al., en su investigación realizada a 3250 m s. n. m. reporta DE en 100 % de diabéticos, 68,8 % de obesos, y en 55 % de hipertensos ⁽³⁶⁾. Otro estudio al mismo nivel de altitud encontró DE en 82,4 %, 71,5 % y 50 % de individuos hipertensos, diabéticos y obesos respectivamente ⁽³⁶⁾.

La determinación de la DE puede ayudar a definir mejor la edad vascular del paciente, lo cual permite establecer un tratamiento óptimo y adecuado pronóstico de los pacientes. Un estudio previo realizado en 72 pacientes reporta una frecuencia de 45,8 % de DE ⁽³²⁾. Encontramos porcentaje muy similar (55,2 %) en nuestra serie. Una investigación de casos y controles realizada en una ciudad de altura reporta una frecuencia de 57,9 % de DE en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (casos) y de 46,5 % de DE en los controles ⁽³⁷⁾. En nuestro estudio, hallamos DE en personas con FRCV modificables en 64,4 % y DE en personas sin FRCV en 36,6 %. Es probable que la edad asociada a factores ambientales como la hipoxia crónica podría estar relacionada a la elevada prevalencia de DE en pobladores de altura sin FRCV tradicionales.

Según el nivel de estratificación de riesgo cardiovascular Herrera et al. ⁽³²⁾ encontraron que la frecuencia de DE en el grupo compuesto por pacientes de alto riesgo, riesgo medio y riesgo bajo fue de 75 %, 55,6 % y 12 %, hallazgos muy similares a nuestra casuística. Yao et al. (2014) reportaron en un estudio de 1083 pacientes entre 30 a 80 años, que la vasodilatación mediada por flujo disminuye con el incremento del SCORE de Framingham en ambos sexos, (en varones $R = -0,308$; $p < 0,001$; y para mujeres: $R = -0,577$; $p < 0,001$) ⁽³⁸⁾. Campuzano et al., en un estudio de 52 personas con una media de 55,77 \pm 14,96 años, sin distribución por sexos encontró que la función endotelial es peor en pacientes con factores de riesgo, pero sin enfermedad aterosclerótica clínica, que en pacientes sin ellos ⁽³⁵⁾, al analizar los resultados obtuvo que la vasodilatación mediada por flujo fue casi 4 veces mayor en el grupo de pacientes sin factores de riesgo en comparación a los que presentaron al menos un factor de riesgo ⁽³⁶⁾. En nuestra serie encontramos hallazgos similares, se objetiva que a mayor número de factores de riesgo cardiovascular es mayor la disfunción endotelial, también se encontró que la hipertensión arterial fue casi siete veces más frecuente en personas con DE en comparación a los portadores de función endotelial normal (OR=6,72; IC95 % = 1,37-32,99; $p = 0,009$). No se encontró asociación significativa con los otros factores de riesgo cardiovascular.

Existen estudios en poblaciones tibetanas, pero estas difieren genéticamente por su evolución histórica con la población andina; por lo tanto, al comparar los cambios adaptativos vasculares de ambos grupos podrían diferir a pesar de habitar a igual altitud, por lo que, al interpretar los resultados se deben considerar todas las variables

involucradas ⁽¹³⁾. En nuestro estudio se encontró una correlación inversa entre la disfunción endotelial y la edad vascular, a mayor edad vascular existe menor variación del diámetro de la arteria braquial, por lo tanto, mayor disfunción endotelial.

La importancia de esta investigación radica en proponer una estrategia destinada a precisar el nivel de riesgo cardiovascular que añade el estudio ultrasonográfico de la arteria braquial a la medición de la función endotelial.

Una limitación del estudio es el escaso número de participantes, así como la no equivalencia entre varones y mujeres. Esto no permite generalizar los resultados, por lo que es recomendable realizar más investigaciones.

En ese contexto, un propósito es la búsqueda del mejoramiento continuo de la calidad de vida de la población para lo cual debe, primeramente, realizarse un reconocimiento inicial del problema, y aplicar, para ello, la puntuación de Framingham, determinar la edad vascular para que, posteriormente, las personas con riesgo cardiovascular mediano y alto se sometan al estudio de la ultrasonografía de la arteria braquial para determinar la disfunción endotelial, lo que mejoraría la precisión del nivel de riesgo cardiovascular. Por último, debemos sugerir que en las personas con delta de más de 5 años de EV es recomendable realizar estudio ultrasonográfico de la arteria braquial para mejorar la estratificación de riesgo cardiovascular.

En conclusión, existe relación inversa entre la EV y la función endotelial ($r = -0,437$; $p = 0,000$) en personas que habitan a gran altura.

Es elevada la frecuencia de DE en personas con riesgo cardiovascular alto (87 %) y medio (61 %) y la función endotelial normal estuvo asociado a riesgo bajo (63 %).

Más de la mitad de las personas (53 %) presentaron una edad vascular incrementada en relación a la edad biológica, y el delta promedio de la EV fue mayor en las personas con DE (5 años) en comparación a las personas cuantificadas solo con el puntaje de Framingham (2 años).

El incremento de la edad y de los niveles de presión arterial se asocian con niveles de riesgo cardiovascular medio y alto en forma progresiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implication in hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Jun;83:112-21.
- Achiong Alemañy M, Achiong Estupiñán F, Achiong Alemañy F, Afonso de León JA, Álvarez Escobar MC, Suárez Merino M. Riesgo cardiovascular global y edad vascular: herramientas claves en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev Med Electrón.* 2016 Mar-Abr;38(2):211-6.
- Ruiz Mori E, Segura Vega L, Agusti Campos R. Uso del score de Framingham como indicador de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la población peruana. *Rev Per Card.* 2012 Set-Dic;38(3):1-19
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía Europea sobre prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(10):937.e1-e66.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12;117(6):743-53.
- Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2351-8.
- Masson W, Siniawski D, Toledo G, Vita T, Fernández G, Del Castillo S, et al. Estimación de la "edad vascular" basada en el índice de masa corporal en una población en prevención primaria. Asociación con la aterosclerosis carotídea subclínica. *Med Clin.* 2013 Mar 16;140(6):255-9.
- Leal Herrera U, Espinoza de Leal M. La edad vascular: Un nuevo concepto de fácil comprensión. *Salus.* 2015 May-Ago,19(2):5-6.
- Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet.* 2008 Mar 15; 371(9616):923-31
- Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(1):80-90.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5
- Narváez-Guerra O, Herrera-Enríquez K, Medina - Lezama J, Chirinos JA. Systemic Hypertension at high altitude. *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):567-78.
- Lewis NC, Bailey DM, Dumanoir GR, Messinger L, Lucas SJ, Cotter JD, et al. Conduit artery structure and function in lowlanders and native highlanders: relationships with oxidative stress and role of sympathoexcitation. *J Physiol.* 2014 Mar 1;592(5):1009-24.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec; 42(6):1206-52.
- Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart M. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Prim.* 2011 Dic;43(12):625-84.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(Suppl 1):S62-9.
- Berrington de Gonzales A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body Mass Index and Mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363 (23). :2211-9.

18. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin.* 2003 Aug;21(3):393-8.
19. Moreno Moreno LP. Prevalencia de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial que asisten a una IPS en Bogotá y algunos municipios de Cundinamarca [Tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2009. pp. 1-92.
20. Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Rodríguez-Benjumeda LM, Ania-Lafuente B, Brito-Díaz B, Muros de Fuentes M, et al. Sedentary Lifestyle: Physical activity duration versus percentage of energy expenditure. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Mar;60(3):244-50.
21. Cuende JI. La edad vascular frente al riesgo cardiovascular: aclarando conceptos. *Rev Esp Cardiol.* 2016 Mar;69(3):243-6.
22. Todo vertical-Guías de montañas. [modificar por Internet] Disponible en: <http://www.todovertical.com/articulo/6/aclimatacion-adaptacion-a-la-altitud-prevencion-del-mal-agudo-de-montana>
23. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Yanes Quesada M, Salvato Dueñas A. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Rev Cubana Endocrinol.* 2012;23(2):166-85.
24. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: a historical perspective. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):999-1008.
25. Ruíz Mori E. Riesgo y Prevención Cardiovascular. 1a ed. Lima: Unigraph Editores; 2014.
26. Alcocer LA, Lozada O, Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, Campos-Franco E. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. *Circ.* 2011;79(2):168-74.
27. Baena Díez JM, Del Val García JL, Salas Gaetgens LH, Sánchez Pérez R, Altés Vaques E, Deixens Martínez B, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del Riesgo Cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Publica.* 2005 Jul-Ago;79(4):543-64.
28. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003.
29. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002 Jan 22;105(3):310-5
30. Cuende JI, Saltijeral A, Estrada V, Pérez de Isla L. Vascular age calculation and equivalent risk factors in HIV-infected patients obtained from the D:A:D risk equation. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Nov;23(17):1903-8.
31. Cuende JI. Edad vascular derivada del SCORE y Guía Europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(3): 241.
32. Herrera Tanaka V, Chavez Ayala C. Relación entre reactividad flujo de arteria braquial y SCORE de riesgo de Framingham como marcador de disfunción endotelial. *Rev Per Cardiol.* 2006;34(3):152-8.
33. Mayta Calderón JC, Morales Moreno AM, Cárdenas Rojas AD, Mogollón Lavi JA, Armas Rodríguez V, Neyra Arismendiz L, et al. Determinación de riesgo cardiovascular y edad vascular según SCORE de Framingham en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Horiz Med.* 2015 Abr-Jun;15(2):27-34.
34. González Ariztimuño E. Valoración del riesgo cardiovascular y edad vascular en personas con hipertensión primaria [Tesis]. España: Universidad del País Vasco UPV/EHU; 2014/2015. pp. 1-26.
35. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Salido L, Guzmán G, Tomas JP, et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(6):546-54.
36. Calderón - Gerstein WS, López-Peña A, Macha-Ramírez R, Bruno-Huamán A, Espejo-Ramos R, Vilchez-Bravo S, et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Nov 21;13:421-6.
37. Díaz A. Factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial en adultos que viven a gran altura. *Acta Méd Peru.* 2016 Oct-Dic;33(4):289-95.
38. Yao F, Liu Y, Liu D, Wu S, Lin H, Fan R, et al. Sex differences between vascular endothelial function and carotid intima-media thickness by Framingham Risk Score. *J Ultrasound Med.* 2014 Feb;33(2):281-6.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Anibal Díaz Lazo

Dirección: Calle Ricardo Palma N° 553 Lima 31, Perú.

Teléfono: 51-4810838

Correo electrónico: andiaz55@hotmail.com

Recibido: 27 de setiembre de 2018.

Evaluado: 12 de diciembre de 2018.

Aprobado: 01 de febrero de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Anibal Díaz Lazo

Carlos Barrientos-Huamani

 <https://orcid.org/0000-0002-9282-9435>

 <https://orcid.org/0000-0003-4652-8655>

Caracterización de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital Barranca Cajatambo 2008 - 2017

Lincol Marx Cruz Aquino* ^{1,a}; Maritza Dorila Placencia Medina ^{2,b}

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se estudiaron a 295 trabajadores agrícolas con intoxicación ocupacional por pesticidas atendidos en el Hospital de Barranca entre 2008 y 2017. Se incluyó a todo trabajador agrícola mayor de 14 años, hombre o mujer, con historia clínica completa de intoxicación por pesticidas. Las variables fueron características sociodemográficas, epidemiológicas, del pesticida y de la intoxicación. Se emplearon frecuencias absolutas (n) para las variables cualitativas y frecuencias relativas (%) para las variables relativas. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar). Los datos se procesaron en el programa SPSS vs 25 y se presentaron en tablas simples.

Resultados: El 98 % de los participantes fueron hombres, entre 15 a 25 años (47,5 %), solteros (53,6 %), con educación secundaria (68,1 %), aplicadores de plaguicidas (67,5 %), con IMC normal (56,9 %) y sin comorbilidades (97,6 %). Los pesticidas fueron fungicidas (39,7 %) y herbicidas (37,6 %), de tipo organofosforados (98,0 %) y medianamente tóxicos (96,3 %). La vía de ingreso al organismo fue respiratoria (57,3 %) y piel (42,0 %). En relación a la intoxicación, el tiempo entre exposición y momento en que acude al hospital fue entre 1 a 3 horas (53,9 %); la severidad de intoxicación fue moderada (94,2 %), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron vómito (79 %) y náuseas (72,5 %). El tratamiento se realizó con solución IV (99,7 %) y atropina (81,7 %). El 99,3 % de los casos evolucionó sin complicaciones intrahospitalarias. Finalmente, el 100 % de los pacientes salió del hospital en estado de mejoría.

Conclusiones: La mayoría de los trabajadores agrícolas intoxicados por pesticidas, son jóvenes de sexo masculino, solteros, con instrucción secundaria, que aplican plaguicidas, sin comorbilidades y con IMC normal. Los pesticidas más usados fueron fungicidas y herbicidas, de mediana categoría tóxica, con vía de ingreso respiratoria. La intoxicación fue moderada, sin complicaciones intrahospitalarias. Nuestro estudio evalúa los efectos a corto plazo de la intoxicación por pesticidas en la producción agrícola, es necesario considerar efectos a largo plazo como cáncer y daño neurológico. Al respecto, el Gobierno debe revisar la política relacionada al tema para reducir la producción y aplicación de pesticidas.

Palabras clave: Medicina del trabajo; Exposición a plaguicidas; Agricultores (Fuente: DeCS BIREME).

Characteristics of occupational pesticide poisoning in agricultural workers treated at the Hospital Barranca Cajatambo during 2008 - 2017

ABSTRACT

Objective: To determine the characteristics of occupational pesticide poisoning in agricultural workers treated at the Hospital Barranca Cajatambo during 2008-2017.

Materials and methods: A descriptive, retrospective and cross-sectional study conducted in a population of 295 agricultural workers poisoned by occupational pesticide exposure and treated at the Hospital Barranca Cajatambo from 2008 to 2017. Every male or female agricultural worker aged over 14 with a complete medical record of pesticide poisoning was included in the study. The variables were the sociodemographic and epidemiological characteristics of the pesticide and intoxication. Absolute frequencies (n) were used for the qualitative variables and relative frequencies (%) for the relative variables. Measures of central tendency (average) and dispersion tendency (standard deviation) were used for the quantitative variables. Data was processed using software SPSS v25.0 and presented in simple tables.

Results: Ninety-eight percent (98.0 %) of the study subjects were males, 47.5 % were between 15 and 25 years, 53.6 % were single, 68.1 % had secondary education, 67.5 % worked as pesticide applicators, 56.9 % had a normal BMI, and 97.6 % presented no comorbidities. Pesticides were classified as fungicide (39.7 %), herbicide (37.6 %), organophosphorus (98.0 %) and moderately toxic (96.3 %). The routes of entry to the body were the airways (57.3 %) and skin (42.0 %). In relation to poisoning, the time between pesticide exposure and arrival to the hospital ranged from 1 to 3 hours (53.9 %). The severity of poisoning was moderate (94.2 %). The most frequent clinical manifestations were vomiting (79 %) and nausea (72.5 %). Treatment included IV medication (99.7 %) and atropine (81.7 %). Ninety-nine point three percent (99.3 %) of the study population progressed with no hospital-acquired complications. Finally, 100 % of the patients improved their health condition at discharge.

Conclusions: Most agricultural workers poisoned by pesticides were young, male and single; had secondary education; worked as pesticide applicators; did not present comorbidities; and had a normal BMI. The most frequently used pesticides were fungicides, herbicides, those moderately toxic and those entering the body through the airways. Poisoning was moderate with no hospital-acquired complications. The present study evaluates the short-term effects of pesticide poisoning in agricultural production. It is necessary to take into account its long-term effects such as cancer and neurological conditions. In this regard, the government should review the policy related to reducing the production and application of pesticides.

Keywords: Occupational medicine; Pesticide exposure; Farmers (Source: MeSH NLM).

1. Hospital Barranca Cajatambo SBS. Barranca, Perú.
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Dinámicas. Lima, Perú.
a. Médico Cirujano.
b. Doctora en Farmacia y Bioquímica.
* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Los pesticidas o plaguicidas han sido utilizados ampliamente para controlar las plagas en la agricultura, y es una práctica beneficiosa para la producción de alimentos a nivel mundial con un aumento notable en el rendimiento de la misma ⁽¹⁾. Aunque los pesticidas se han desarrollado para funcionar con una certeza razonable y un riesgo mínimo para la salud humana y el medio ambiente, esta práctica no está exenta de causar efectos dañinos en la salud de las personas que trabajan directa y frecuentemente con pesticidas ⁽²⁾. Debido a su reactividad biológica inherente, los pesticidas son potencialmente peligrosos para la salud humana. La intoxicación por pesticidas a consecuencia del trabajo agrícola ha sido reconocida como un importante problema de salud pública entre los agricultores de todo el mundo. Según un último informe de las Naciones Unidas, a nivel mundial, alrededor de 200 000 muertes por año son el resultado de envenenamiento agudo por plaguicidas, y cerca del 99 % de estas muertes se produjeron en países en desarrollo donde las reglamentaciones de salud, seguridad y medio ambiente eran más débiles ⁽³⁾. Además, las intoxicaciones agudas por pesticidas afectan con preferencia a varones jóvenes, que son los que suelen estar en contacto en el ámbito agrícola con estos tóxicos. Plazas y Olarte ⁽⁴⁾ refieren que, en general, las intoxicaciones son más frecuentes en niños, agricultores y trabajadores de manufactura (floricultura, ganaderos, fumigadores). Estos autores también indican que las causas de la mortalidad son variadas e incluyen alta toxicidad de los productos, largos desplazamientos desde el área rural a centros de alta complejidad para un adecuado manejo y el desconocimiento por parte del personal de salud del manejo estándar y el tratamiento especial con antídotos. En Latinoamérica, la exposición a plaguicidas constituye un problema de salud, y la población femenina es la más afectada. En países como Colombia, Chile, Perú y Costa Rica desde hace 15 años se ha demostrado un alto índice de exposición de plaguicidas en mujeres en edad fértil, lo que involucra un riesgo a la salud en general y más aún sobre la reproducción ⁽⁵⁾. En Paraguay, los plaguicidas son el agente causal del 13,7 % de las intoxicaciones reportadas, y se sabe que, por cada 15 casos de intoxicación aguda, 10 se reportan en mujeres y 5 en varones, todos ellos con un rango de edad entre los 5 y los 67 años de edad ⁽⁶⁾. En Colombia, debido a la alta producción agrícola y una frontera agrícola en expansión, los plaguicidas son los mayores causantes de intoxicaciones en toda la región. Se calcula que tienen una incidencia del 68 % y son responsables de la mortalidad en un 66 % ⁽⁷⁾.

En el Perú, el sector agrícola es uno de las principales áreas productivas del país, y cuenta, desde hace pocos años, con una Norma Técnica de Salud, la de Vigilancia

epidemiológica del riesgo de exposición e intoxicación por plaguicidas, que tiene como objetivo prevenir y controlar la exposición e intoxicación por pesticidas en quienes se dedican a las labores relacionadas directamente con la agricultura y a toda la población.

El Hospital de Barranca pertenece a la jurisdicción de la Red de Salud Barranca-Cajatambo, que abarca las provincias de Barranca y de Cajatambo; tiene asignados un total de 151 355 habitantes. Asimismo, Barranca tiene como actividad económica principal a la agricultura que cubre el 77,7 % de los ingresos familiares. Esta actividad se desarrolla tanto en empresas como en fundos particulares por lo que es necesario conocer el manejo de pacientes con intoxicación aguda por pesticidas, principalmente, si se debe a exposición a los de tipo organofosforados (O-P). Además, se observan dos situaciones alarmantes, una de ellas es que la fumigación de los campos se realiza sin el Equipo de Protección Personal (EPP); la segunda, que tanto las empresas informales como los fundos particulares emplean a adolescentes para la fumigación con O-P, lo que los expone a diversos problemas de salud y mayores riesgos para su vida.

El presente estudio busca determinar las características de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital de Barranca-Cajatambo en 2008-2017. Así, el personal sanitario adquiere nuevos conocimientos o actualiza los que ya existen para brindar atención personalizada y de calidad a los usuarios (pacientes) que acuden al nosocomio donde se realiza el estudio. Esto permitirá realizar oportunamente las acciones necesarias para evitar complicaciones que pueden afectar la vida de los pacientes; y además permitirá que los trabajadores agrícolas tomen las medidas de seguridad necesarias para evitar dicho problema, que es perjudicial para su vida, puesto que los afecta en diversos ámbitos como en lo personal, social, laboral y familiar.

El uso de pesticidas en la agricultura puede ocasionar diferentes afecciones en la salud de las personas que realizan esta actividad, más aún cuando las condiciones (medidas de bioseguridad) y medios de trabajo (tecnología) no son los adecuados. Los trabajadores agrícolas de las provincias de Barranca y Cajatambo que sufren intoxicación aguda por pesticidas son trasladados de emergencia a los establecimientos de salud de la Red Barranca-Cajatambo para su oportuna atención y referencia, según el caso, al Hospital Barranca. Al momento de realizarse la atención por emergencia y administrar la terapia farmacológica según el protocolo establecido, se procede al registro epidemiológico y llenado de la Ficha Única de Aviso de Accidente de Trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. La población estuvo conformada por 295 casos de trabajadores agrícolas intoxicados por pesticidas de origen ocupacional, atendidos en el Hospital Barranca en el periodo de 2008 a 2017. El tipo de muestreo fue por conveniencia y la técnica de muestreo fue de todos los casos. Los criterios de inclusión fueron que la persona sea un trabajador agrícola intoxicado por pesticidas en el periodo 2008-2017, hombre o mujer, mayor de 14 años de edad, que haya sido atendido en el Hospital de Barranca y que tenga historia clínica completa de la intoxicación por pesticidas.

Variables y mediciones

Las variables fueron las características sociodemográficas, las epidemiológicas, las del pesticida y las relacionadas a la intoxicación. El instrumento de medición fue la ficha de recolección de datos que se dividió en cuatro partes para las variables empleadas.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias absolutas (n) y relativas (%); mientras que en las variables cuantitativas se usó medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar). Los datos fueron procesados por el programa SPSS vs 25, se presentan en tablas simples.

RESULTADOS

Se encontraron 295 trabajadores agrícolas intoxicados por pesticidas. La edad promedio fue de $31,07 \pm 14,549$ (15-83), 98 % eran hombres, y la mayoría de ellos era soltero (53,6 %). El grado de instrucción predominante fue la secundaria (68,1 %) y el puesto de trabajo más frecuente fue aplicador de plaguicidas (67,5 %).

En la figura 1 se observa el histograma de frecuencia del índice de masa corporal (IMC), donde el mayor porcentaje (76,3 %) se encuentra entre los rangos 20 y 30.

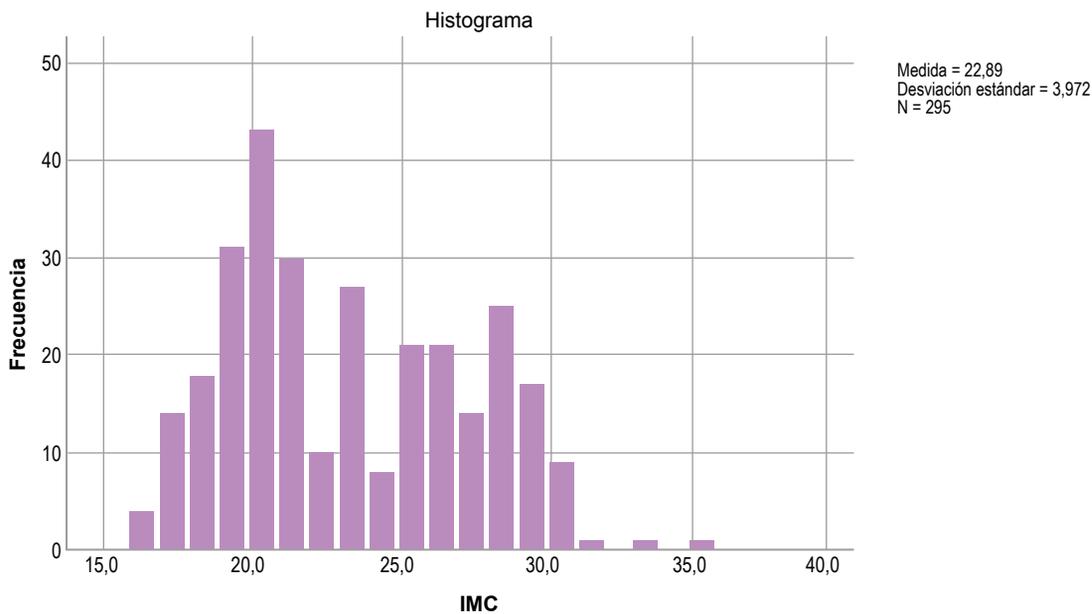


Figura 1. Histograma de frecuencia del índice de masa corporal (IMC) de los trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017

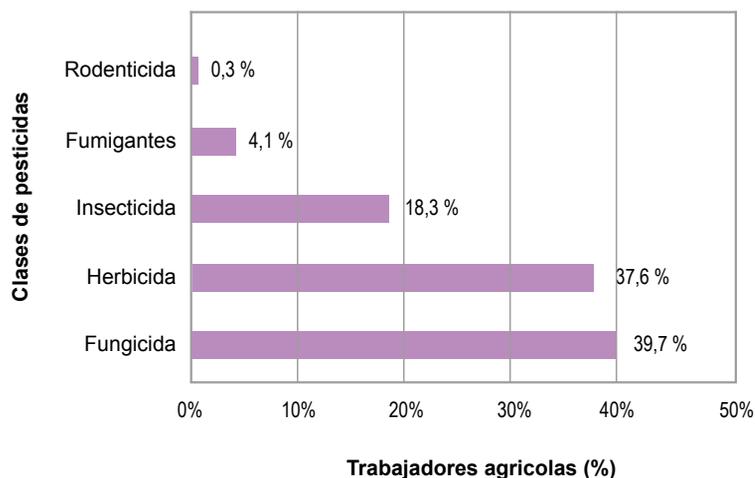
En la tabla 1 se observa que el 1,7 % de los trabajadores intoxicados por pesticidas tenían como comorbilidad la hipertensión arterial, seguido de diabetes mellitus (0,3 %) e insuficiencia renal (0,3 %). El índice de

masa corporal predominante entre los trabajadores intoxicados fue normal (56,9 %), mientras que 32,9 % presentó sobrepeso y 6,1 %, y bajo peso.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los trabajadores agrícolas intoxicados por pesticidas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017

Características epidemiológicas	N	%
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	5	1,7
Diabetes mellitus	1	0,3
Insuficiencia renal	1	0,3
Ninguno	288	97,6
IMC		
Bajo peso	18	6,1
Normal	168	56,9
Sobrepeso	97	32,9
Obesidad de tipo I	11	3,7
Obesidad de tipo II	1	0,3
Total	295	100

En la figura 2 se observa que el 39,7 % de los trabajadores agrícolas se intoxicaron con fungicidas, el 37,6 % con herbicidas, el 4,1 % con fumigantes, y solo el 0,3 % con rodenticidas.

**Figura 2.** Clase de pesticidas que intoxicaron a los trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017

La figura 3 presenta la distribución según categoría tóxica, donde el 96,3 % fue afectado por un pesticida de categoría III (medianamente tóxicos), el 3,1 % por uno de categoría IV (ligeramente tóxicos), el 0,3 % por uno de categoría II (altamente tóxicos), y otro 0,3 % por la categoría más alta, (I, extremadamente tóxicos).

Caracterización de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital Barranca Cajatambo 2008 - 2017

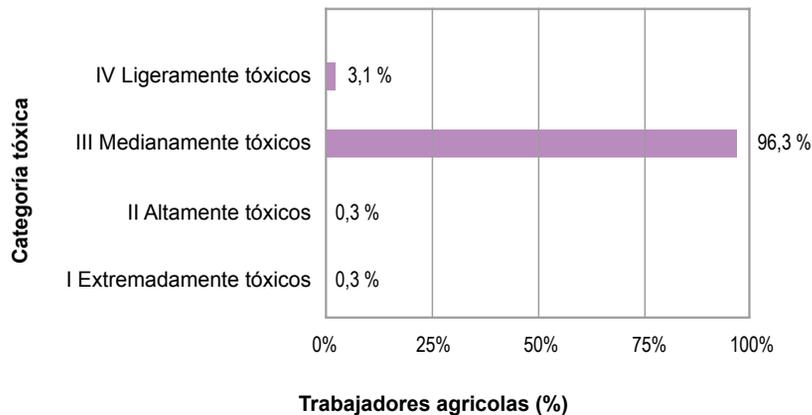


Figura 3. Categoría tóxica de los pesticidas que intoxicaron a los trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017

La tabla 2 muestra las características de los pesticidas, el 98,0 % eran organofosforados y el 57,3% ingresaban al organismo por medio de las vías respiratorias.

Tabla 2. Características del pesticida que intoxicó a los trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017

Características del pesticida	N	%
Tipo de pesticida		
Organofosforados	289	98,0
Carbamatos	6	2,0
Vías de ingreso al organismo		
Vías respiratorias	169	57,3
Piel	124	42,0
Mucosas	1	0,3
Oral	1	0,3
Total	295	100

La tabla 3 muestra las características relacionadas a la intoxicación de los trabajadores agrícolas. El 53,2 % tenía entre 1 a 3 horas de exposición hasta que acudió al hospital; el 94,2 % tenía intoxicación de severidad moderada. Las manifestaciones clínicas más

frecuentes fueron los vómitos (79,0 %) y las náuseas (72,5 %). Respecto al tratamiento médico, 99,7 % de los trabajadores recibieron soluciones IV y el 81,7 % se trató con atropina; ninguno necesito ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y ninguno falleció al egreso.

Tabla 3. Características relacionadas a la intoxicación de los trabajadores agrícolas intoxicados por pesticidas atendidos en el Hospital de Barranca 2008-2017

Características relacionadas a la intoxicación	N=295	%
Tiempo desde la exposición hasta que acudió al hospital		
Menor a 1 hora	92	31,2
1 –3h	159	53,9
4 –8h	38	12,9
9 –24h	6	2,0
Severidad de la intoxicación		
Leve	16	5,4
Moderada	278	94,2
Severa	1	0,3
Manifestación clínica *		
Vómitos	233	79,0
Náuseas	214	72,5
Vértigo	206	69,8
Cefalea	132	44,7
Prurito	72	24,4
Visión borrosa	68	23,1
Fiebre	37	12,5
Tratamiento médico *		
Soluciones IV	294	99,7
Atropina	241	81,7
Protectores gástricos	112	38,0
Lavado gástrico	52	17,6
Baño	1	0,3
Protectores hepáticos	1	0,3
Necesidad de ingreso a UCI		
Sí	0	0,0
No	295	100,0
Complicaciones intrahospitalarias*		
Neumonía	1	0,3
Atelectasia	1	0,3
Estado al egreso		
Mejorado	295	100,0
Fallecido	0	0,0
(*) Respuestas múltiples		

DISCUSIÓN

En este estudio se buscó determinar las características sociodemográficas y epidemiológicas, relacionadas a la intoxicación por pesticidas de los trabajadores agrícolas

atendidos en el Hospital de Barranca (2008-2017). En relación a las características sociodemográficas de los individuos afectados, la mayoría de ellos fueron hombres (98%), solteros (53,6%) con estudios secundarios culminados (68,1%) y se desempeñaban como “aplicador

de plaguicidas” al momento de la intoxicación (67,5 %). Se encontró que los más afectados fueron los jóvenes entre los 15 a 25 años (47,5 %) en comparación con los adultos entre los 46 a 55 años. Díaz et al. ⁽⁸⁾. reportaron hallazgos semejantes en Totoró, Colombia, donde los cultivadores de papa expuestos a plaguicidas por su trabajo y afectados por los mismos fueron varones (66,7 %) con edad comprendida entre 15 a 25 años (33,3 %); aunque los trabajadores con mayor afección fueron los que no tenían instrucción (45,6 %), y solo culminaron primaria (40 %). De igual manera, Cerna y Trigueros encontraron que los pacientes intoxicados por plaguicidas atendidos en el Hospital Nacional San Rafael fueron en su mayoría hombres (63 %) y solteros (60 %) ⁽⁹⁾. Para Amador et al. el 62,5 % de los afectados fueron alfabetos ⁽¹⁰⁾. En el estudio de Varona et al. hubo mayor frecuencia del sexo masculino, con predominio de agricultores que no tenían escolaridad (28,5 %) ⁽¹¹⁾. Berrio y Mejía reportaron que la población expuesta a plaguicidas en Antioquia fueron aquellos agricultores de 27 a 59 años de edad, donde el 67 % fueron varones.

Respecto a las características epidemiológicas, resalta que la gran mayoría (97,6 %) no presentó comorbilidades. En relación al IMC, 56,9 % estaba dentro de los parámetros normales y 32,9 % se encontraba con sobrepeso, lo que es una característica muy importante ya que los organofosforados son de alta liposolubilidad y, por lo tanto, se predice que tendrán un gran volumen de distribución y se distribuirán fácilmente en tejidos y la grasa corporal. Se han observado efectos tóxicos prolongados en pacientes obesos ⁽¹²⁾.

En relación a las características del pesticida que ocasionó la intoxicación, sobresale que según su clase, tipo y categoría tóxica, se trató en su mayoría se trató de un agente fungicida (39,7 %), organofosforado (98 %) y medianamente tóxico (96,3 %), respectivamente. La vía principal de ingreso al organismo fue la respiratoria (57,3 %) seguido de la piel (42 %). El-Zaemey et al. encontraron resultados opuestos en Yemen, donde el pesticida que causó mayor daño a las mujeres de su estudio fueron los insecticidas (72,5 %) y los fungicidas (50,7 %) ⁽¹³⁾. Mientras que Peña J. encontró en su estudio de intoxicaciones agudas por pesticidas en la región de Arica y Parinacota que los carbamatos fueron los pesticidas que más afectaron a la población de estudio (44,9 %), seguidos por los organofosforados (35,4 %) ⁽¹⁴⁾. Un panorama distinto presenta Cerna y Trigueros ⁽⁹⁾. que reportaron una mayor frecuencia de organofosforados (34 %) y menor proporción de carbamatos (4 %). Por su parte, Janampa encontró mayor presencia de organofosforados (77,5 %) y menor de carbamatos (22,5 %). En cuanto a las vías de intoxicación, Pedrozo et al. reportaron que la mayoría de los casos se debieron

a exposición por vía oral (80 %) (agua de la red comunitaria contaminada con pesticidas) seguido de la piel (53,3 %) ⁽⁶⁾. Estas diferencias pueden deberse a las distintas características sociodemográficas en los estudios. No se encontraron estudios que analizaran la categoría tóxica del pesticida. Se recomienda la realización de nuevos estudios que incluyan esta variable.

En relación a las características de la intoxicación, encontramos que el 53,9 % de los casos presentó un retraso de 1 a 3 horas en acudir al hospital desde la exposición, el 94,2 % presentó un nivel moderado de severidad de intoxicación, no hubo necesidad de ingreso a UCI; y prácticamente no presentaron complicaciones intrahospitalarias (0,7 %). La manifestación clínica más frecuente fue el vómito (79 %); seguido de náuseas (72,5 %) y vértigo (69,8 %). Mientras que las soluciones intravenosas (99,7 %) y la atropina (81,7 %) fueron los tratamientos médicos más usados. En comparación, Cerna y Trigueros encontraron que el nivel de severidad de intoxicación más frecuente fue el leve, de igual forma los vómitos o náuseas fueron los síntomas principales, el manejo terapéutico se basó en soluciones intravenosas, lavado gástrico y atropina, y las complicaciones fueron respiratorias, renales y posible daño hepático (13 fallecieron) ⁽⁹⁾. Pedrozo et al. encontraron que cerca de la mitad de pacientes presentó náuseas, vómitos y cefaleas, unos pocos presentaron prurito y fiebre ⁽⁶⁾. No se encontraron estudios que analizaran el tiempo en el que el afectado acude al hospital luego de la exposición al pesticida, se recomienda la realización de nuevos estudios que incluyan esta variable.

Es importante indicar que el Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas (FAO) ⁽¹⁵⁾, es una herramienta para la prevención de daños causados por el mal uso de los plaguicidas. Este documento aborda puntos como la clasificación de los plaguicidas según su toxicidad; los usos más frecuentes como el control de plagas que afectan los cultivos, el control de las enfermedades transmitidas por vectores y roedores; también los efectos sobre el medio ambiente como la contaminación directa en los cultivos agrícolas, el lavado inadecuado de tanques contenedores, las filtraciones en los depósitos de almacenamiento y los residuos descargados y dispuestos en el suelo; además trata los efectos sobre la salud como la vía de ingreso que puede ser respiratoria, digestiva y dérmica, y la forma de intoxicación (aire inhalado o agua) ⁽¹⁶⁾.

Si bien no fue objetivo de nuestra investigación, es importante mencionar la importancia de que los agricultores conozcan los riesgos sanitarios asociados al uso de pesticidas. Jiménez, Pantoja y Ferney hallaron

un bajo nivel de conocimiento del riesgo de uso de agroquímicos entre la población afectada, la mayoría de los participantes desconocía los posibles efectos que puede desencadenar la exposición a pesticidas ⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, se recomienda educar e incentivar el uso adecuado de los pesticidas en cuanto a forma y técnica seguras, las cantidades adecuadas, el almacenaje correcto y el equipo de protección necesario para evitar exposiciones nocivas. Una de las funciones del médico ocupacional es preservar y promover la salud de los trabajadores, basado en el conocimiento científico, de la organización y el ambiente de trabajo para así generar las medidas correctivas oportunas. Un ejemplo de ello se observa en Colombia, donde el médico ocupacional participa activamente en los programas de capacitación, seguimiento, vigilancia y control del uso seguro de plaguicidas ⁽¹⁸⁾. Asimismo, en Paraguay el médico ocupacional es trascendental, no solo para el manejo clínico de los pacientes, sino como participante en las investigaciones de salud pública relacionadas ⁽⁶⁾.

Se concluye que los trabajadores agrícolas más afectados por la intoxicación por pesticidas son los varones solteros con grado de instrucción secundaria, con edades comprendidas entre los 15 a 25 años que trabajaban como aplicadores de plaguicidas. Presentaron un IMC normal y no tenían comorbilidades. En relación al pesticida, este era en la mayoría de los casos fungicidas, seguido de los organofosforados, de mediana toxicidad que ingresó al organismo por la vía respiratoria. Dentro de las características relacionadas con la intoxicación, el tiempo entre la exposición la pesticida hasta la llegada al hospital fue de 1 a 3, y los tratamientos más frecuentes fueron soluciones IV y atropina.

Si bien el presente estudio contribuye a una mejor comprensión de los efectos a corto plazo de la intoxicación por pesticidas en la producción agrícola, también es necesaria la realización de nuevas investigaciones que estimen los efectos de salud a largo plazo de la exposición a pesticidas. Entre estos efectos se incluyen el cáncer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Con este tipo de hallazgos el gobierno deberá revisar la política relacionada al tema para reducir la producción y aplicación de pesticidas. Adicionalmente, como otro mecanismo de prevención se sugiere elaborar estrategias de capacitación dirigidas a agricultores sobre el uso de protectores y la forma adecuada del manejo de los pesticidas de acuerdo a ley; además, sensibilizar respecto al peligro de su empleo, tanto para el ambiente como para la salud personal. Por otro lado, para llevar a cabo mejores prácticas en el manejo clínico de los pacientes intoxicados por pesticidas debe promoverse la realización de pasantías a nivel nacional, en instituciones

que manejen el tema de intoxicaciones, tales como el Centro de Información, Control Toxicológico y Apoyo a la Gestión Ambiental (CICOTOX) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y la Unidad de Toxicología Clínica UNITOX del departamento de Emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maksymiv I. Pesticides: benefits and hazards. *J Vasyf Stefanyk Precarpathian National University*. 2015; 2(1): p. 70-76.
2. Damalas CA, Eleftherohorinos IG. Pesticide Exposure, safety Issues, and risk assessment indicators. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(5): p. 1402-1419.
3. Vander H. UN human rights experts call for global treaty to regulate dangerous pesticides [internet]. *UN News*. 2017 [citado 7 Mayo 2017]. Disponible en: <https://news.un.org/en/story/2017/03/552872-un-human-rights-experts-call-global-treaty-regulate-dangerous-pesticides>.
4. Plazas D, Olarte M. Intoxicación por inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos) en niños y adolescentes: revisión de la literatura y guía de manejo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2011; 1: p. 26-33.
5. Pardo Abdala LM, Pérez Rodríguez S, Gámez Bacallao A. Reportes al Centro Nacional de Toxicología de mujeres en edad fértil expuestas a plaguicidas. *Rev Cub Med Mil*. 2017; 46(1): 10-8.
6. Pedrozo M, Ocampos S, Galeano R, Ojeda A, Cabello A, De Assis D. Casos de intoxicación aguda por plaguicidas en la colonia Puerto Pirapó, Itapúa, Paraguay, febrero de 2014. *Biomédica*. 2017 37(1):158-63.
7. Gutiérrez Lesmes OA, Loba Rodríguez NJ, Plata Casas LI. Situación epidemiológica de la intoxicación por sustancias químicas en el departamento del Meta-Colombia, periodo 2009-2014. *Biosalud*. 201716(1):30-42.
8. Díaz S, Sánchez F, Varona M, Eljach V, Muñoz N. Niveles de colinesterasa en cultivadores de papa expuestos ocupacionalmente a plaguicidas, Totoró, Cauca. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2017;49(1):85-92.
9. Cerna Urrutia LE, Trigueros Jovel JR. Epidemiología y evolución clínica de pacientes intoxicados por plaguicidas atendidos en el Hospital Nacional San Rafael en el período de enero 2013 a junio 2014. Tesis doctoral. El Salvador: Universidad Dr. José Matías Delgado; 2015.
10. Amador Rosa ME, González Flores OM, Paz Jiménez HG. Caracterización de intoxicaciones agudas por plaguicidas en el departamento de Intibucá. *Rev Med Hondur*. 2016; 84(3-4):92-94.
11. Varona ME, Díaz SM, Briceño L, Sánchez CI, Torres CH, Palma RM, et al. Determinantes sociales de la intoxicación por plaguicidas entre cultivadores de arroz en Colombia. *Rev salud pública*. 2016; 18(4): p. 617-629.
12. Lee DH, Jung KY, Choi YH, Cheon Y. Body mass index as a prognostic factor in organophosphate-poisoned patients. *Am J Emerg Med*. 2014; 32(7):693-6.
13. El-Zaemey S, Fritschi L, Heyworth J. Occupational pesticide exposure among Yemeni women. *Environ Res*. 122(1):45-51.
14. Peña J. Caracterización de los casos por intoxicaciones agudas por plaguicidas en la región de Arica y Parinacota, período

Caracterización de la intoxicación ocupacional por pesticidas en trabajadores agrícolas atendidos en el Hospital Barranca Cajatambo 2008 - 2017

2005-2010. [Tesis]. Chile: Universidad de Chile; 2016.

15. FAO. Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas. Roma: Grupo de la FAO; 2013.
16. Del Puerto A, Suárez S, Palacio D. Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. Rev Cubana Hig Epidemiol 2014; 52(3): p. 372-387.
17. Jimenez C, Pantoja A, Ferney H. Riesgos en la salud de agricultores por uso y manejo de plaguicidas, microcuenca "La Pila". Univ Salud 2016; 18(3):417-31.
18. López K, Villamil D, Zambrano MF. Diagnóstico ocupacional de las condiciones de trabajo en unas poblaciones agrícolas expuestas a plaguicidas organofosforados. Rev CES Salud Pública. 2016; 7(1):17-24.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Lincol Marx Cruz Aquino
Dirección: Calle Elcorrobarrutia N 232 - Distrito Huacho, Provincia Huaura, Departamento Lima
Teléfono: 964806510
Correo electrónico: lincolcruz@gmail.com

Recibido: 05 de octubre de 2018.
Evaluado: 20 de noviembre de 2018.
Aprobado: 28 de noviembre de 2018.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Lincol Marx Cruz Aquino  <https://orcid.org/0000-0002-3347-0119>
Maritza Dorila Placencia Medina  <https://orcid.org/0000-0003-3624-3461>

Satisfacción de la atención en pacientes con cáncer de tiroides atendidos en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2018

Patricia Chávez Arámbulo* ^{1,a}; Juan P. Matzumura Kasano ^{2,b}; Hugo Gutiérrez Crespo ^c; Danny Mendoza Sosaya ^{3,d}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la satisfacción de la atención de los pacientes con cáncer de tiroides en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Materiales y métodos: Estudio con diseño no experimental, descriptivo, de corte transversal. La población de estudio estuvo conformada por pacientes con cáncer de tiroides y la muestra fue de 267 participantes. El instrumento utilizado fue tomado de la “Guía Técnica para la Evaluación de la Satisfacción del Usuario Externo”, aprobada por el Ministerio de Salud del Perú, que consta de dos componentes (percepciones y expectativas), cinco dimensiones y 22 preguntas por cada componente, con validación metodológica y operativa.

Resultados: La edad media de los pacientes fue 52,5 años, con predominio del sexo femenino. La dimensión fiabilidad presentó un 86,09 % de insatisfacción, en la dimensión capacidad de respuesta se obtuvo un 84,3 % de insatisfacción, la dimensión seguridad reportó 78,4 % de insatisfacción, la dimensión empatía mostró 79,7 % de insatisfacción y la dimensión aspectos tangibles obtuvo 82,2 % de insatisfacción.

Conclusiones: La dimensión fiabilidad obtuvo la mayor puntuación de insatisfacción, mientras que la dimensión seguridad obtuvo mejores resultados de satisfacción. La puntuación final correspondió a 81 % de insatisfacción.

Palabras clave: Satisfacción del paciente; Atención al paciente; Cáncer de tiroides (Fuente: DeCS BIREME).

Satisfaction at care of patients with thyroid cancer treated at the Nuclear Medicine Service of the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2018

ABSTRACT

Objective: To determine the satisfaction at care of patients with thyroid cancer at the Nuclear Medicine Service of the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Materials and methods: A non-experimental, descriptive, cross-sectional study was carried out with a study population consisting of 267 patients with thyroid cancer. The instrument was taken from the "Technical Guide for the Evaluation of Outpatients' Satisfaction", approved by the Ministry of Health of Peru, and made up of two components (perceptions and expectations), five dimensions and 22 questions for each component, with methodological and operational validation.

Results: The patients' average age was 52.5 years and the female sex prevailed. Regarding patient dissatisfaction, the reliability dimension showed 86.09 %, the response capacity dimension 84.3 %, the safety dimension 78.4 %, the empathy dimension 79.7 %, and the tangible aspects dimension 82.2 %.

Conclusions: The reliability dimension obtained the highest dissatisfaction score, while the safety dimension had the best satisfaction results. The final dissatisfaction score accounted for 81 %.

Keywords: Patient satisfaction; Patient care; Thyroid neoplasms (Source: MeSH NLM).

1. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Servicio de Medicina Nuclear. Lima, Perú.

2. Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

3. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

a. Médico nuclear.

b. Doctor en medicina, Médico cirujano, Profesor Asociado.

c. Magister en Docencia e Investigación en Salud, Obstetra.

d. Médico cirujano, Residente de la especialidad de Medicina Nuclear.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer es considerado un problema de salud y su incidencia se está incrementando a nivel mundial, con números globales proyectados para el año 2030, de 21,4 millones de nuevos casos y 13,2 millones de muertes por año ⁽¹⁾. Dentro de estas enfermedades, el cáncer de tiroides es considerado como una neoplasia rara que comprende menos del 2,5 % de los cánceres en humanos, y el tipo diferenciado constituye más del 90 % de todos los casos de cáncer de tiroides ⁽²⁾. En el Perú, la incidencia reportada de cáncer de tiroides durante el periodo 2006 - 2011 fue de 2,7 % del total de casos de cáncer ⁽³⁾.

El aumento global en el diagnóstico de cáncer de tiroides es una consecuencia un mayor empleo de las imágenes tiroideas, y la consiguiente identificación de tumores tiroideos. Asimismo, recientes estudios evidencian que diversos factores, como antecedentes étnicos, estado de yodemia y la mayor exposición a la radiación, pueden tener un papel en el incremento de su incidencia ⁽⁴⁾. Por otra parte, en el manejo del cáncer diferenciado de tiroides, la cirugía es aceptada como el pilar fundamental del tratamiento; pero durante la etapa posquirúrgica se indica el uso de radioyodo en casos seleccionados como medida terapéutica (tratar la enfermedad persistente conocida), adyuvante (eliminar micrometástasis sospechada aunque no confirmada) o ablativo (eliminar remanentes tiroideos normales). La ablación de la pequeña cantidad de tejido tiroideo posterior a la tiroidectomía total puede facilitar la temprana detección de recurrencia basada en la medición de tiroglobulina sérica o rastreo corporal total ⁽⁵⁾.

El contexto social considera al cáncer como una enfermedad de gran impacto emocional, tanto por la enfermedad en sí, como por las consecuencias físicas y emocionales que conlleva. Por ello, el grado de satisfacción de estos pacientes puede estar condicionado, en mayor medida, por la ansiedad, el temor y la incertidumbre que generan estos procesos y que, evidentemente, influirán en la experiencia vivida durante el proceso de atención. Por otra parte, se deberían tomar en cuenta algunos indicadores o elementos que puedan facilitar la obtención de información relevante como la satisfacción del paciente con respecto al acceso al área de consultorios externos, la amabilidad o el trato recibido ⁽⁶⁾. Asimismo, la satisfacción de los pacientes se ha relacionado con aspectos tan importantes para los pacientes oncológicos como adherencia al tratamiento, asistencia con las consultas, cumplimiento de las recomendaciones de los profesionales y con una mejora en el estado de salud. Algunos autores entienden la satisfacción con la atención sanitaria como uno de los factores determinantes de la calidad de vida de los pacientes con cáncer ⁽⁷⁾.

Por ello, la satisfacción del paciente se ha convertido en un componente cada vez más común de los estudios que evalúan los resultados del tratamiento ⁽⁶⁾. Sin embargo, el constructo de satisfacción del paciente es complejo y depende del contexto. Si bien no cabe duda de que se requiere una medición cuidadosa, confiable y válida de este importante aspecto de la atención al paciente, las herramientas para lograr este objetivo no se han desarrollado completamente.

Una de las variables más importantes que afecta la forma en que los pacientes perciben sus resultados es la expectativa. Cuando el resultado del tratamiento no cumple con sus expectativas, es más probable que los pacientes expresen insatisfacción con los resultados. Sin embargo, no siempre es posible establecer con precisión lo que se consideraría una expectativa adecuada. Tener una alta satisfacción del paciente es un objetivo importante, pero no es necesariamente indicativo de una excelente atención. Existen múltiples razones por las cuales los pacientes pueden no estar satisfechos con su atención médica, incluso si el resultado clínico parece ser aceptable o incluso bueno: puede haber costado demasiado, puede haber sido inconveniente, demasiado lejano, doloroso o de alguna otra manera incómodo; o es posible que, sencillamente, no les haya gustado el entorno en el que se realizó la atención o las personas que lo brindaron ⁽⁸⁾.

En el Perú, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que pertenece a EsSalud, brinda tratamiento y un programa de seguimiento a pacientes con cáncer de tiroides, mediante el uso de yodo radioactivo. Durante el último año se han atendido 984 pacientes, muchos los cuales acuden referidos desde diferentes hospitales del Perú.

El objetivo del presente estudio fue determinar la satisfacción de la atención de los pacientes con cáncer de tiroides en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) durante el año 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio con diseño no experimental, tipo descriptivo, de corte transversal y la población de estudio estuvo conformada por los pacientes con cáncer de tiroides que acudieron al Servicio de Medicina Nuclear para recibir yodo radioactivo como parte del tratamiento y seguimiento de su enfermedad, durante los meses de enero a junio del año 2018. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, los que presentaban una discapacidad que les impidiera expresar su opinión y aquellos que no deseaban participar. La muestra aplicada

fue un muestreo no probabilístico por conveniencia que estuvo conformada por 267 pacientes.

Variables y mediciones

La variable del presente estudio es la satisfacción de la atención de los pacientes y el instrumento utilizado fue tomado de la Guía Técnica para la Evaluación de la Satisfacción del usuario externo en los Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, aprobada por el Ministerio de Salud mediante Resolución Ministerial N° 527- 2011/MINSA/Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas ⁽⁹⁾. Esta guía consiste en una encuesta que cuenta con una validación operativa y metodológica, conformada por dos componentes que son percepciones y expectativas. Cada componente está conformado por 22 preguntas con respuestas mediante una escala de Likert. El instrumento se encuentra dividido en 5 dimensiones que son fiabilidad (5 preguntas), capacidad (4 preguntas), seguridad (4 preguntas), empatía (5 preguntas) y aspectos tangibles (4 preguntas). La aplicación de la encuesta tiene una duración promedio de 15 minutos.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se consideraron como usuarios satisfechos a los valores positivos (+), que fueron obtenidos por la diferencia entre las percepciones (P) y las expectativas (E); y como usuarios insatisfechos, a los valores negativos (-) de la diferencia P - E. El procesamiento de los datos se realizó mediante un aplicativo diseñado en Excel proporcionado por la Oficina de la Calidad del Ministerio de Salud.

Consideraciones éticas

Los investigadores del estudio aplicaron los principios bioéticos relacionados a la investigación sobre el cuidado de salud, recogidos en la Declaración de Helsinki. Asimismo, se mantuvo la confidencialidad de los pacientes durante todo el tiempo de ejecución del estudio.

RESULTADOS

La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 20 y 85 años con predominio del sexo femenino (81 %). En relación al grado de instrucción, el 34 % de los pacientes refirió tener estudios superiores universitarios; 43 %, estudios técnicos; 18 %, estudios secundarios; 3 %, estudios de primaria; y el 1 % refirió ser analfabeto. Con respecto a la condición de los pacientes estudiados, el 100 % de los pacientes contaban con seguro de EsSalud.

En la dimensión fiabilidad, con respecto a la pregunta 5 (si al momento del alta el paciente comprendió la explicación que los médicos le brindaron sobre los medicamentos y cuidados en casa), los resultados muestran que 265 pacientes (99,3 %) se sintieron insatisfechos. En la pregunta 4 (la explicación que los médicos dieron sobre los resultados de los análisis de laboratorio) 220 pacientes (82,4 %) estuvieron insatisfechos, resultado considerado también alto. Sin embargo, se observó una adecuada satisfacción por parte de 82 pacientes (30,7 %) para la pregunta 1 respecto a si durante la hospitalización el paciente recibió visita médica todos los días (Figura 1).

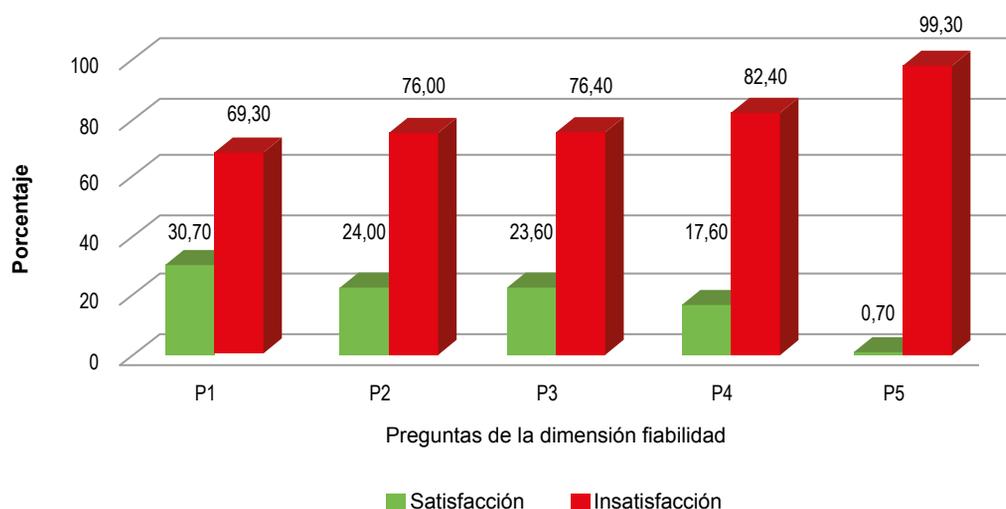


Figura 1. Resultados de satisfacción de la atención en la dimensión fiabilidad

Para la dimensión capacidad de respuesta, en la pregunta 6 (si los trámites para la hospitalización fueron rápidos) se encontraron 238 pacientes insatisfechos (89,1 %). En la pregunta 8, que consulta si los exámenes radiológicos (rayos X, ecografías, tomografías, otros) se realiza-

ron rápidamente, se obtuvo que 233 pacientes (87,3 %) mostraron insatisfacción. Por otro lado, 68 (25,5 %) pacientes mostraron satisfacción en relación a si los trámites para el alta fueron rápidos (pregunta 9) (Figura 2).

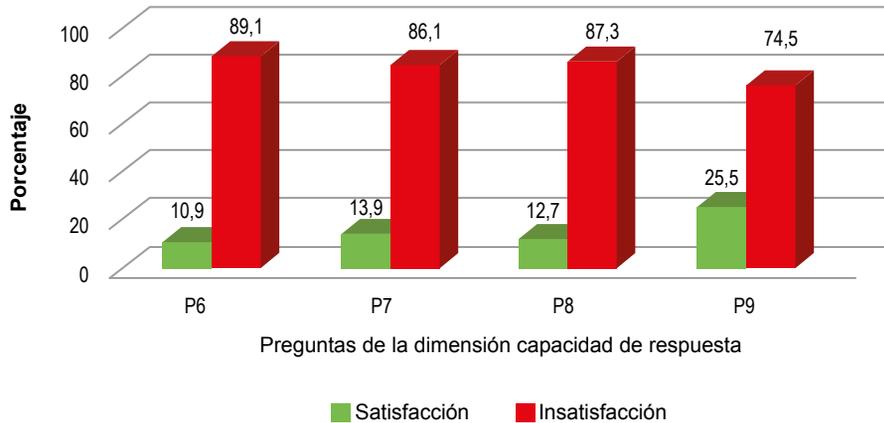


Figura 2. Resultados de satisfacción de la atención en la dimensión capacidad de respuesta

En la dimensión seguridad, se observó que en la pregunta 12 (si se mejoró o resolvió el problema de salud por el cual se hospitalizó), 83,9 % (224 pacientes) mostraron insatisfacción.

Las preguntas 11 (si los alimentos se entregaron a temperatura adecuada y de manera higiénica) y 13 (si durante la hospitalización se respetó su privacidad) obtuvieron, cada una, 24,7 % de satisfacción (66 pacientes) (Figura 3).

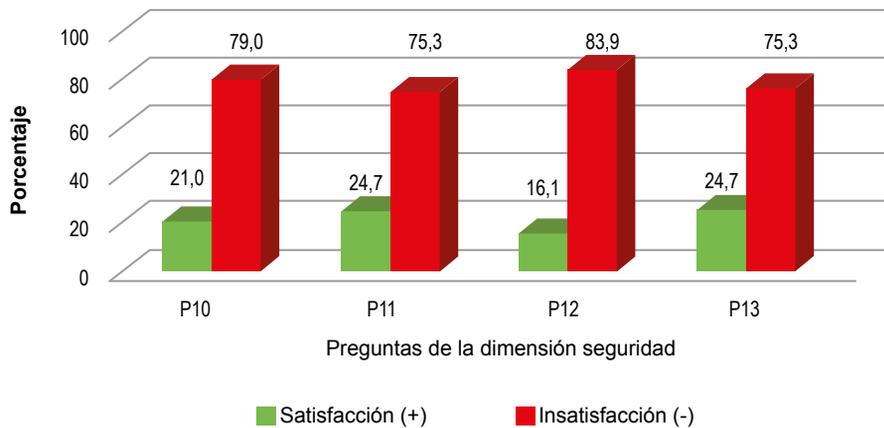


Figura 3. Resultados de satisfacción de la atención en la dimensión seguridad

En la dimensión empatía, el mayor porcentaje de insatisfacción se observa en la pregunta 17, referida al personal encargado de los trámites de admisión o alta, con 222 participantes insatisfechos (83,1 %). La pregunta 14, relacionada al personal de personal de enfermería, obtuvo una insatisfacción de 81,6 % (218 encuesta-

dos). Finalmente, 66 participantes (24,7 %) se sintieron satisfechos del trato del personal de nutrición. En la dimensión empatía se consultó acerca del trato que dispuso el personal del hospital, y si fue amables, respetuoso y actuó con paciencia (Figura 4).

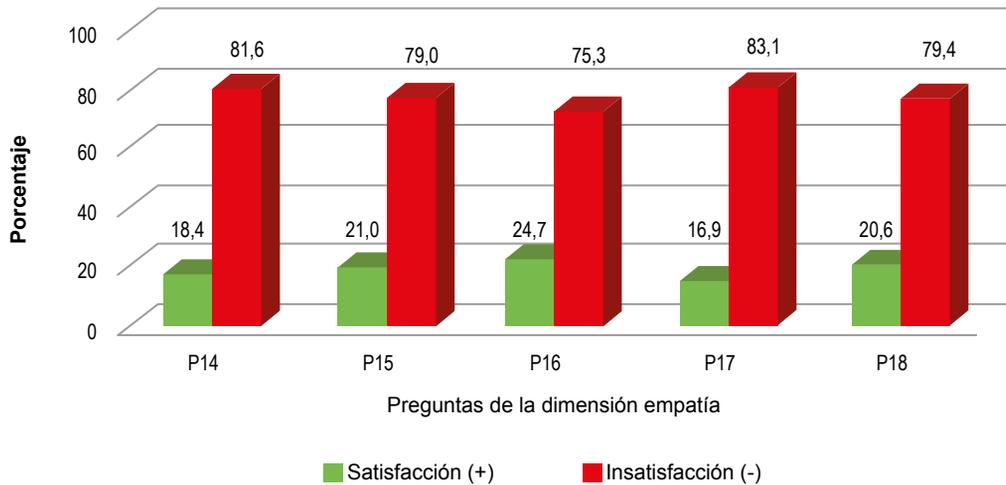


Figura 4. Resultados de satisfacción de la atención en la dimensión empatía

Asimismo, los resultados correspondientes a la dimensión aspectos tangibles, con énfasis en la pregunta 22, sobre si la ropa de cama, colchón y frazada eran adecuadas, se evidenció una mayor

insatisfacción en 230 pacientes (86,1 %); mientras que se observan 52 pacientes satisfechos (19,5 %) respecto a si los ambientes del servicio fueron cómodos y limpios, que corresponde a la pregunta 19 (Figura 5).

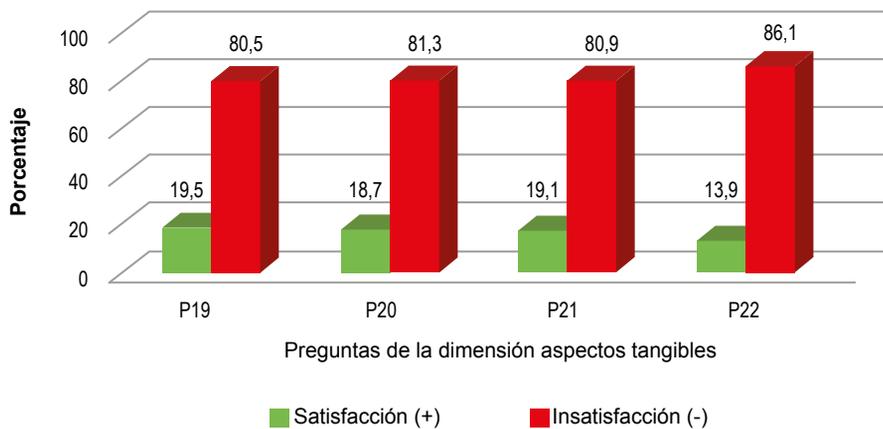


Figura 5. Resultados de satisfacción de la atención en la dimensión aspectos tangibles

DISCUSIÓN

La satisfacción se entiende como un concepto multidimensional, en el que se incluyen las diferentes experiencias y procesos asociados con la atención que reciben los pacientes y que señala una respuesta afectiva positiva de estos, relacionada con el grado en el que se han satisfecho sus expectativas, necesidades o deseos. Se ha encontrado conexión entre la satisfacción de los cuidados con una mejora en el estado de salud y en la calidad de vida en relación con una mayor satisfacción de los cuidados ⁽¹⁰⁾.

La calidad de vida en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, parece tener un comportamiento relacionado al sexo femenino, donde la relación mujer: varón corresponde a 6:1 ⁽⁴⁾, resultados similares al presente estudio, en el que esta patología predomina en el género femenino. Por otra parte, la edad de los pacientes en estudios similares está un rango entre los 13 a los 72 años, lo cual evidencia que este cuadro se puede presentar a partir de los 13 años de edad.

Dentro del ámbito de la comunicación entre médico y paciente, la información es un factor central; por ello, es importante diferenciar entre lo que el paciente desea saber y aquello que el médico desee informar.

En ocasiones, los pacientes no realizan preguntas por temor a una reacción negativa del médico, creen que se molestará, que no comprenderá la necesidad de sus preguntas, o que las interpretará como desconfianza hacia él, lo que favorece los sentimientos de incertidumbre, ansiedad, depresión y miedo ⁽¹¹⁾.

Con respecto a los resultados de la dimensión fiabilidad, que corresponde a la información que se brinda al paciente sobre el estado de salud, las indicaciones al momento del alta y comprensión de las explicaciones por parte del médico para la toma de medicamentos, persisten resultados elevados de insatisfacción, como los mostrados en un estudio realizado por Cehua et al. ⁽¹²⁾, en un hospital de Lima, que reportó como regular el hecho de recibir una información completa al momento del alta. El 48,3 % de los pacientes calificó como mala la explicación del médico sobre los aspectos de control al momento de salir de alta del hospital, mientras la información recibida sobre los medicamentos prescritos al paciente fue calificada como regular. El mismo estudio encontró un nivel regular de satisfacción con respecto a la información y explicación que se brinda al paciente sobre los exámenes de laboratorio y procedimientos, mientras que nuestro estudio muestra una elevada insatisfacción como resultado de la alta afluencia de los pacientes al hospital y la escasez de los medicamentos requeridos para el tratamiento.

El tiempo de espera para ser atendido y la puntualidad son aspectos estrechamente relacionados. Esto lo demuestra

un estudio realizado por Braña Marcos et al. ⁽⁷⁾, en el que los aspectos peor valorados fueron los vinculados a la organización de la asistencia, facilidad para llegar al hospital, el tiempo de espera para ser atendido y la puntualidad de la atención. En nuestro país, los trámites que se requieren para la hospitalización se mantienen con resultados insatisfactorios, esto parece obedecer a la gran demanda de pacientes, no solo con cáncer de tiroides, que acuden para recibir terapia ablativa con internamiento, sino también de otros tipos de pacientes que demandan atención en ese momento, lo que sobrepasa la capacidad de atención del personal médico y tecnólogo de turno, sin contar los problemas estrechamente vinculados a la demora en la entrega del material radioactivo por parte de la entidad encargada lo que origina, asimismo, retraso en la atención de los pacientes con cáncer de tiroides.

Un estudio realizado en Japón por Saito et al. ⁽⁷⁾, reportó una correlación significativa entre el tiempo de espera y la satisfacción de los pacientes. Mientras los resultados con respecto a la rapidez en la realización de los exámenes radiológicos, ecografías y tomografías computadorizadas, aún muestran resultados mayores al 80 % de insatisfacción, debido a que estos servicios de ayuda diagnóstica funcionan en un solo turno y dependen del nivel de operatividad, funcionamiento y, a su vez, atienden el requerimiento de todas las especialidades médicas, y también pacientes que provienen de la consulta externa o ambulatoria; a diferencia de los resultados de Saito, que señala que muchos de los pacientes son sometidos a 3 o 4 procedimientos diagnósticos (ecografía, mamografía, resonancia magnética y tomografía computarizada), donde el tiempo de espera es de 42 días, aproximadamente.

Nuestro estudio encontró que 224 pacientes (83,9 %) mostraron valores significativos de insatisfacción con respecto a si se mejoró o resolvió el problema de salud por el cual se hospitalizó. Este resultado puede explicarse porque los pacientes con cáncer de tiroides que acuden al Servicio de Medicina Nuclear presentan una condición de salud muy distinta a la de otro paciente que sí observa que el cuadro que motiva la hospitalización se resuelve. En el caso de los pacientes con cáncer de tiroides, al recibir la terapia ablativa con yodo-131 con finalidad no curativa, sino complementaria a la tiroidectomía total, muestran niveles de insatisfacción elevados. Esto obliga a informar adecuadamente sobre la finalidad de la terapia ablativa, que consiste en destruir restos de células tiroideas para evitar la recurrencia de la enfermedad y realizar un buen seguimiento, y que implica que el paciente deba hospitalizarse por las medidas de radioprotección.

Lamentablemente, no se encontraron estudios similares sobre satisfacción en la atención en pacientes con cáncer de tiroides para poder correlacionar con los resultados obtenidos en el presente estudio, sin embargo, se puede

contrastar con un trabajo de investigación llevado a cabo por Zamora Chávez, donde se encontró que la percepción por parte de las pacientes sobre la resolución del problema de salud motivo de atención, obtuvo un 79,52 % global en la consulta, al tratarse de patologías con mayor capacidad curativa o resolutoria a diferencia del cáncer de tiroides ⁽¹⁴⁾.

La privacidad en la atención a la que todo paciente tiene derecho, es un tema difícil de cumplir en diversos establecimientos que atienden a una gran demanda de servicios de salud; sobre todo en aquellos hospitales a cargo del Estado, lo que ocasiona resultados desfavorables superiores a lo establecido por la normativa vigente. Resultados similares fueron obtenidos en un estudio realizado en el hospital Giselda Trigueiro de Brasil con pacientes afectados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), donde predominaron resultados de insatisfacción en relación al respeto a la privacidad del paciente. Estos hallazgos deben permitir que los problemas puedan ser superados mediante la formación de equipos de mejora y una supervisión efectiva que busque respetar un derecho tan esencial que todo paciente debe tener al acceder a un servicio de salud ⁽¹⁵⁾.

El ámbito administrativo de la atención médica, referido al trato amable y respetuoso que el personal tiene para explicar los diversos trámites para la admisión o el alta de un paciente, se mantiene como un problema vigente, debido a que los pacientes manifiestan una insatisfacción mayor del 80 %. Una forma útil de verificar estos hallazgos es mediante la implementación de buzones de sugerencias y quejas en los servicios de hospitalización, ya que permiten evaluar el desempeño del personal médico y de enfermería, como lo describe García Rodríguez en una investigación similar a nuestro estudio ⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la opinión de los pacientes sigue siendo poco valorada y se evidencia que el paciente tiene poca libertad para preguntar al profesional que le brinda atención. Asimismo, las preferencias con respecto a los planes del cuidado, muestran cifras del 25 % de satisfacción o conformidad, como reportan Pujiula-Masó et al. en un trabajo realizado con pacientes hospitalizados en un servicio de neurocirugía en España ⁽¹⁶⁾. Como se puede observar en nuestra investigación, el porcentaje de insatisfacción es muy alto comparado con el estudio en mención. Este aspecto podría obedecer a que el personal técnico encargado de administrar la terapia con yodo-131 y del control de pacientes con cáncer de tiroides internados tres días en el hospital, tiene que mantener los tres principios básicos de la protección radiológica que son tiempo, distancia y blindaje, por lo que la relación con el paciente es mínima, y es percibida por este, muchas veces, de forma insatisfactoria.

En la actualidad, algunos servicios de hospitalización

han incorporado el sistema de hotelería para brindar un mejor confort al paciente durante su permanencia en un hospital. Por ello, la ropa de cama, frazadas, entre otros, son evaluados en forma continua, aunque los resultados muestran una elevada insatisfacción. Del mismo modo, al valorar los aspectos de hotelería se obtienen resultados muy desfavorables o peor valoradas mediante el uso de una escala general de satisfacción de los pacientes y la aplicación de cuestionarios de expectativas de los pacientes como los descritos por Pujiula-Masó et al. ⁽¹⁶⁾.

La dimensión fiabilidad, que evalúa la información que brinda el profesional médico al paciente durante su hospitalización, han obtenido solo el 20 % de satisfacción, lo que se considera preocupante. Estos hallazgos evidencian que los pacientes no conocen los aspectos relacionados a su padecimiento y tratamiento, y las dudas e incertidumbre permanecen después de la explicación brindada por el médico responsable ⁽¹¹⁾.

Al analizar los resultados por dimensiones observamos que la empatía y la seguridad obtuvieron mejores niveles de satisfacción, lo que es significativamente distinto a lo descrito por Matzumura et al. ⁽¹⁷⁾ en un estudio de satisfacción realizado en un servicio de emergencia, que analizó las mismas dimensiones, y donde los resultados de satisfacción en la dimensión y seguridad correspondieron a 44,4 % y 43,6 %, respectivamente. Estas diferencias pueden estar sustentadas en que ambos estudios se realizaron en instituciones distintas y la característica socioeconómica de los pacientes también difiere. El estudio de Matzumura se realizó en una institución de salud privada donde predominan los pacientes que poseen un seguro privado de salud, en el presente estudio, la característica principal del paciente es ser un usuario de un sistema de la seguridad social.

Los estudios realizados por Ruiz-Romero, Iraola y Ozakidetza et al. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾, mostraron 84,6 % de satisfacción global, lo cual se considera como un buen resultado debido a que el valor mínimo aceptado corresponde a 70 % de satisfacción y otros estudios respaldan esta recomendación. Estos últimos resultados no presentan relación alguna con los resultados finales de satisfacción de nuestro estudio. Esta brecha podría permitir implementar el funcionamiento de equipos de mejora continua, con el objetivo de mejorar la atención de los pacientes y, en consecuencia, sus niveles de satisfacción.

Una de las limitaciones del estudio implica la escasez de yodo-131 en determinados periodos del mismo. Esta carencia se debe a factores internos (propios de la institución) externos por el desabastecimiento del material por parte del Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN), única entidad del Estado autorizada para la producción y distribución del material radioactivo a los diferentes

centros de medicina nuclear del país). Esta escasez impidió conseguir una muestra de estudio superior al obtenido.

En conclusión, los resultados de insatisfacción de mayor impacto corresponden a la explicación por parte del médico, la rapidez de los trámites para la hospitalización, los exámenes de ayuda diagnóstica, que incluyen los trámites del alta del paciente. La dimensión más afectada fue la capacidad de respuesta, mientras que la dimensión seguridad obtuvo los mejores resultados de satisfacción, aunque sin llegar a superar el 25 % de satisfacción. Sin embargo, todas las dimensiones superaron el límite establecido según norma técnica empleada, con una puntuación global de 84,3 % de insatisfacción.

Agradecimiento: A los pacientes y las autoridades del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Golas M, Park CG, Wilkie DJ. Patient Satisfaction with Pain Level in Patients with Cancer. *Pain Manag Nurs*. 2016 Jun;17(3): 218-25.
- Ruiz G, Carral F, Tinoco R, Ayala C. El aumento de la incidencia del cáncer diferenciado de tiroides no se relaciona con un incremento en la detección de microcarcinomas incidentales. *Rev Clin Esp*. 2016 Mar;216(5): 237-92.
- Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología; 2013.
- McIntyre C, Jacques T, Palazzo F, Farnell K, Tolley N. Quality of life in differentiated thyroid cancer. *Int J Surg*. 2018 Feb;50: 133-6.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan; 26(1):1-133.
- Mariano C, Hanson LC, Deal AM, Yang H, Bensen J, Hendrix L, et al. Healthcare satisfaction in older and younger patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016 Jan;7(1):32-8.
- Braña-Marcos B, Carrera-Martínez D, De la Villa-Santoveña M, Avanzas-Fernández S, Gracia-Corbato M, Vegas-Pardavila E. Sociodemographic factors and satisfaction related to the care received by women with breast cancer. Multicentre study. *Rev Calid Asist*. 2012 Jan-Feb;27(1):30-7.
- Graham B. Defining and Measuring Patient Satisfaction. *J Hand Surg Am*. 2016 Sep;41(9):929-31.
- Ministerio de Salud del Perú. Guía Técnica para la Evaluación de la Satisfacción del Usuario Externo en los Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo. R.M. N° 527-2011/MINSA. Lima: Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Calidad en Salud; 2012.
- Arraras JI, Arias de la Vega F, Asin G, Arrazubi V, Manterola A, Morilla I. La Evaluación de la Satisfacción con los cuidados en el Paciente Oncológico. *El Sistema de la EORTC*. *Psicooncología*. 2010;7(1):35-50.
- García-Rodríguez FM, Becerra-Gálvez AL, Lugo-González IV, Reynoso-Erazo L. Satisfacción percibida por los pacientes oncológicos en relación con el personal médico. *Rev Hosp Jua Mex*. 2013;80(3):155-62.
- Cehua Álvarez E, Matzumura Kasano JP, Gutiérrez Crespo H, Zamudio Eslava LA. Calidad de la información médica brindada a las pacientes atendidas en el servicio de emergencia de ginecología y obstetricia de un hospital categoría II-2 en Lima, Perú. *Rev Fed Cent Obst Gin*. 2017;22(2):31-7.
- Saito AI, Suda M, Sasai K, Jagsi R. Satisfaction of breast cancer patients regarding surgery and radiation therapy: A survey in Japan. *Adv Radiat Oncol*. 2016 Sep;1(4):216-21.
- Zamora Chávez SC. Satisfacción sobre la infraestructura y la calidad de atención en la consulta de Gineco-Obstetricia de un establecimiento de atención primaria. *Horiz Med*. 2016 Ene-Mar;16(1):38-47.
- Da Silva R, Torres G, da Silva L, Nelson A, Lucena I, Costa D. Percepción de los usuarios y los profesionales de la salud acerca de la calidad de la atención prestada a los pacientes con AIDS. *Enferm Glob*. 2015 Oct;14(40):233-43.
- Pujiula-Masó J, Suñer-Soler, R. Puigdemont-Guinart M, Grau-Martin A, Bertran-Noguer C, Hortal-Gasull G, et al. La satisfacción de los pacientes hospitalizados como indicador de la calidad asistencial. *Enferm Clin*. 2006 Ene;16(1):19-26.
- Matzumura Kasano JP, Gutiérrez Crespo HF, Zamudio Eslava LA. Satisfacción de la atención en el servicio de emergencia de una institución privada de salud. *QhaliKay Rev Ciencias de la Salud* 2018; 2(1):1-11.
- Ruiz-Romero V, Fajardo-Molina J, García-Garmendia JL, Cruz-Villalón F, Rodríguez-Ortiz R, Varela-Ruiz FJ. Satisfacción de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. *Rev Calid Asist*. 2011;26(2):111-22.
- Iraola Ferrer MD, Orduñez García PO, Rojas Santana O, Liriano Ricabal JC, Famada Arango C, Alvarado Velásquez L, et al. Satisfacción en el servicio de urgencias de un hospital cubano Informe de usuarios. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*. 2006;5(18):285-90.
- Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Informe de la encuesta de satisfacción de las urgencias hospitalarias. Año 2005. Vitoria: Osakidetza; 2006.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Patricia Chávez Arámbulo
Dirección: Av. Velasco Astete 949, San Borja. Lima, Perú.
Teléfono: 969641618
Correo electrónico: pattymednuc@hotmail.com

Recibido: 16 de agosto de 2018.
Evaluado: 30 de octubre de 2018.
Aprobado: 11 de febrero de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Patricia Chávez Arámbulo  <https://orcid.org/0000-0002-3592-2190>
Juan P. Matzumura Kasano  <https://orcid.org/0000-0002-1464-550X>
Hugo Gutiérrez Crespo  <https://orcid.org/0000-0003-1097-6990>
Danny Mendoza Sosaya  <https://orcid.org/0000-0001-7151-105X>

Duración subóptima del sueño y fenotipo circadiano en mujeres adultas residentes de Valencia, Venezuela atendidas en jornadas de salud. Perfil cardiometabólico asociado

Nelina Ruiz-Fernández* ^{1,4,5}; Doris Nobrega ^{1,6}; Indira Varela ^{1,4}; Yolima Fernández ^{1,7}; Claudia Mendoza ^{1,8}; Jhon Jesus ^{2,9}; Gabriel Villalobos ³; Cesar Vega ³; María Yoris ³; Dessire Zamora ³

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la duración del sueño y fenotipos circadianos y su asociación con variables sociodemográficas y clínicas, de estilo de vida e indicadores de riesgo cardiometabólico en mujeres adultas.

Materiales y métodos: Estudio transversal de 108 mujeres adultas residentes de la ciudad de Valencia, Venezuela atendidas en jornadas de salud. Se establecieron variables sociodemográficas, clínicas y estilo de vida, duración de sueño autoinformada durante la semana, fin de semana y ponderada (corta: < 7 h o larga: > 9 h) y fenotipo circadiano o cronotipo mediante la versión reducida del cuestionario de matutinidad de Horne y Östberg. Se midieron presión arterial, peso, talla, circunferencia de cintura y biomarcadores en sangre venosa. Se calcularon tres puntajes de estatus cardiometabólico. Se estableció hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico (SM).

Resultados: Se encontró duración corta de sueño ponderada en 21,3 % de las mujeres y duración larga ponderada en 16,7 %. El 28,7 % mostró cronotipo claramente matutino; 38 %, moderadamente matutino; 32,4 %, indefinido y 0,9 %, moderadamente vespertino, sin casos de cronotipo claramente vespertino. La duración corta de sueño y los cronotipos matutinos fueron más frecuentes en mujeres mayores de 40 años. La duración de sueño se asoció a estado civil, ocupación y condición de exfumadora; los cronotipos se asociaron a posmenopausia. La duración corta se asoció a obesidad abdominal e hipertensión arterial (HTA), elevación de gamma-glutamil transferasa y ácido úrico. La duración larga se asoció a glicemia y transaminasas más elevadas. El cronotipo claramente matutino se asoció a HTA, SM y número de componentes del SM presentes. La duración corta de sueño y el cronotipo claramente matutino predijeron elevado riesgo cardiometabólico, al ajustar por edad y posmenopausia esta asociación desapareció.

Conclusiones: La duración subóptima del sueño y los fenotipos circadianos se asociaron a variables socio demográficas, clínicas y de riesgo cardiometabólico. La duración corta de sueño y el cronotipo claramente matutino predijeron elevado riesgo cardiometabólico.

Palabras clave: Sueño; Privación de sueño; Ritmo circadiano; Enfermedades cardiovasculares; Síndrome metabólico (Fuente: DeCS BIREME).

Suboptimal sleep duration and circadian phenotype in adult women residents of Valencia, Venezuela, treated in health campaigns: an associated cardiometabolic profile

ABSTRACT

Objective: To evaluate the sleep duration, the circadian phenotypes, and their association with sociodemographic and clinical variables, lifestyle, and indicators of cardiometabolic risk in adult women.

Materials and methods: A cross-sectional study of 108 adult women living in the city of Valencia, Venezuela, who were treated in health campaigns. Sociodemographic and clinical variables, lifestyle, self-reported sleep duration during weekdays and weekends, and weighted sleep duration (short: <7 hours or long: >9 hours) were determined. The circadian phenotype or chronotype were assessed by the reduced Horne & Östberg's morningness-eveningness questionnaire. Blood pressure, weight, height, waist circumference, and blood biomarkers were measured. Three (3) cardiometabolic status scores were calculated. Hypertension (HTN) and metabolic syndrome (MS) were established.

Results: Twenty one point three percent (21.3 %) of the study population presented a short weighted sleep duration and 16.7 % presented a long one. Twenty-eight point seven percent (28.7 %) showed a clearly morning chronotype, 38 % showed a moderately morning chronotype, 32.4 % showed no definite chronotype, 0.9 % showed a moderately evening chronotype, and there were no cases of clearly evening chronotype. Short sleep duration and morning chronotypes were more frequent in women > 40 years. The sleep duration was associated with marital status,

occupation and ex-smoker status. The chronotypes were associated with postmenopause. The short sleep duration was associated with abdominal obesity and HTN, and elevation of gamma-glutamyltransferase and uric acid. The long sleep duration was associated with higher glycemia and transaminases. The clearly morning chronotype was associated with HTN, MS and presence of a number of MS components. The short sleep duration and the clearly morning chronotype predicted a high cardiometabolic risk. This association disappeared by adjusting the age and postmenopause status.

Conclusions: The suboptimal sleep duration and the circadian phenotypes were associated with sociodemographic, clinical and cardiometabolic risk variables. The short sleep duration and the clearly morning chronotype predicted a high cardiometabolic risk.

Keywords: Sleep; Sleep deprivation; Circadian rhythm; Cardiovascular diseases; Metabolic syndrome (Source: MeSH NLM).

-
1. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Bioanálisis, Sede Carabobo. Carabobo, Venezuela.
 2. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Carabobo, Venezuela.
 3. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Sede Carabobo. Carabobo, Venezuela.
 4. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Morfopsiopatología. Carabobo, Venezuela.
 5. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Carabobo, Venezuela.
 6. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas. Carabobo, Venezuela.
 7. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento Investigación y Desarrollo Profesional. Carabobo, Venezuela.
 8. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Estudios Clínicos. Carabobo, Venezuela.
 9. Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Parasitología. Carabobo, Venezuela.

*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

Según el Informe del Estado de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNs) publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014, las enfermedades cardiovasculares constituyeron la principal causa de muerte, ya que representaron el 46 % del total de las muertes por ECNs, mientras que la diabetes explicó 4 % de los decesos ⁽¹⁾. La revisión de los Anuarios de Mortalidad correspondientes a una década muestra que el mismo perfil se repite en Venezuela, ya que son precisamente las ECNs relacionadas a riesgo cardiometabólico (RCM) las que más defunciones originaron en el país. En 2013, último año para el cual se encuentran disponibles las cifras de mortalidad, las enfermedades del corazón, la diabetes mellitus y las enfermedades cerebro-vasculares ocuparon la primera, tercera y cuarta causa de mortalidad global en Venezuela, respectivamente ⁽²⁾. Cuando se revisa la distribución por género se observa que, entre los hombres, esas enfermedades fueron la primera, la quinta y la sexta causas de muerte, mientras que para el sexo femenino representaron la primera, tercera y quinta causa. En conjunto, los datos estadísticos antes referidos apuntan hacia la necesidad de desarrollar, en las mujeres venezolanas, investigaciones focalizadas en el RCM, un término que en los últimos años se aplica a la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.

El sueño parece ser la única “actividad sedentaria” que podría proteger contra las enfermedades cardiometabólicas, ya que no solo cumple una función restaurativa sino también regulatoria como un importante modulador de los procesos neuroendocrinos y del metabolismo energético ⁽³⁾. Estudios transversales y longitudinales en adultos han demostrado que la duración subóptima del sueño, tanto corta (generalmente < 6 horas) como larga (generalmente > 8 horas), se asocia con obesidad, hipertensión arterial y diabetes ^(4,5). Un metaanálisis ⁽⁶⁾ reveló una asociación significativa entre duración corta de sueño y riesgo de síndrome metabólico (SM).

El sueño está estrechamente vinculado a los ritmos internos del cuerpo o ritmos circadianos. Los ritmos circadianos son fundamentales para la salud ya que tienen efectos prominentes sobre la homeostasis endocrina y metabólica ⁽⁷⁾. En cada individuo existe una propensión o preferencia específica a dormir en un momento determinado del periodo de 24 horas, lo cual es conocido como cronotipo o fenotipo circadiano, su caracterización permite entender la organización de los procesos regulatorios. El cronotipo es un atributo de los seres humanos que refleja la fase circadiana individual ⁽⁸⁾. Las diferencias de fase se manifiestan en distintas preferencias entre individuos, de este modo, existen individuos que concentran más su energía y eficiencia en las primeras horas de la mañana, luego de un despertar temprano, o sujetos que, por el

contrario, focalizan sus recursos mentales y físicos hacia la media tarde y hasta entrada la noche, después de despertar ya entrada la mañana. Los primeros exhiben un cronotipo “matutino” y los últimos el cronotipo “vespertino”, que representan los extremos de la preferencia. La mayoría de individuos se integran principalmente al denominado cronotipo “intermedio”, es decir, son flexibles en su preferencia por dormir en un momento determinado de las 24 horas del día ⁽⁹⁾.

Existen evidencias de que el cronotipo pudiera explicar parte del RCM que desarrollan ciertos individuos. En el estudio de Yu et al. ⁽¹⁰⁾ el cronotipo vespertino se asoció a diabetes y sarcopenia en hombres y a SM en mujeres, independientemente de la duración del sueño y otros problemas de salud. En comparación con otros cronotipos, las mujeres vespertinas mostraron mayor circunferencia de cintura y masa grasa corporal (visceral y subcutánea) así como concentraciones más elevadas de triglicéridos y proteína C-reactiva.

El impacto de la duración del sueño sobre el RCM está poco documentado en el contexto venezolano. En un intento por aportar datos, Querales et al. ⁽¹¹⁾ informaron que la insuficiencia de sueño (registrada como 14 o más días de sueño o descanso insuficiente en el último mes) fue frecuente en un grupo de 85 mujeres adultas del estado Carabobo, Venezuela; además, la insuficiencia del sueño se encontró asociada significativamente a edad mayor de 40 años, exceso de peso, obesidad central, hipertrigliceridemia, relación colesterol total/HDLc elevada, relación triglicéridos/HDLc elevada y mayor riesgo de SM. Por su parte, al estudiarse la prevalencia de síntomas relacionados con el sueño en cuatro ciudades latinoamericanas (Ciudad de México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas) se encontró que los ronquidos, el insomnio y la somnolencia diurna mostraron frecuencias de 60,2 %, 34,7 % y 16,4 %, respectivamente ⁽¹²⁾; dicho trabajo no estuvo dirigido a demostrar asociaciones entre los síntomas estudiados y el RCM.

En nuestro conocimiento, en Venezuela existe un vacío de información sobre la caracterización de los fenotipos circadianos, en un aspecto general y, específicamente, respecto a su posible asociación con el RCM. En Latinoamérica, trabajos previos en Colombia ⁽¹³⁾ y Brasil ⁽¹⁴⁾ han demostrado orientación matutina en un importante porcentaje de los individuos adultos estudiados, lo que contrasta con hallazgos de Norteamérica y países del norte del Europa. Estas investigaciones no han incluido el RCM como variable de estudio.

Las anteriores consideraciones justificaron la formulación del presente estudio, que se propuso evaluar la duración del sueño y fenotipos circadianos y su asociación con diversas variables sociodemográficas y clínicas, factores

de estilo de vida e indicadores de riesgo cardiometabólico en un grupo de mujeres adultas residentes de la ciudad de Valencia, Venezuela, atendidas en jornadas de salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Es un estudio descriptivo correlacional, de tipo transversal, de campo y no experimental. La población estuvo constituida por todas aquellas mujeres adultas que asistieron a sesiones de despistaje de factores de riesgo cardiovascular (N=128) ejecutadas en el marco de jornadas de atención de salud organizadas por la Iglesia Adventista del Séptimo Día, en el municipio Valencia de la ciudad de Valencia (N10° 9'43.27"), estado Carabobo-Venezuela, entre julio 2015 y diciembre 2016. Para la selección de la muestra se aplicó un muestreo no probabilístico de tipo intencional (por conveniencia), en el que se seleccionaron 108 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión que fueron tener entre 20 y 65 años de edad, ser aparentemente sana, sin síntomas de procesos infecciosos/inflamatorios, residentes de la ciudad de Valencia, y que completaron todas las evaluaciones previstas. Se excluyó del estudio toda mujer adulta que presentara uno o más de las siguientes condiciones: antecedente personal de enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, diagnóstico de cáncer, diabetes, insuficiencia renal o hepática, enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas (artritis reumatoide o espondilitis anquilosante), depresión, discapacidad intelectual, enfermedad tiroidea o suprarrenal, cirugía o trauma mayor reciente, estar en tratamiento con insulina, corticoides o psicotrópicos así como terapia de reemplazo hormonal, en un régimen voluntario de pérdida de peso, actividad laboral con turnos rotativos diurnos/nocturnos, embarazo y lactancia.

Variables y mediciones

Un investigador previamente entrenado aplicó a cada participante un instrumento de recolección para obtener datos personales y sociodemográficos (estado civil y ocupación actual), antecedentes personales y familiares de enfermedades cardiometabólicas (en grado de padre y madre) y de otras condiciones consideradas como criterios de exclusión, hábito tabáquico (sí/no), hábito de ingesta de alcohol (sí/no) y su frecuencia, fecha de última menstruación y tratamiento farmacológico. La ocupación se categorizó en estudiante, trabajador manual, trabajador de oficina, profesional y ama de casa.

En forma retrospectiva, por recuerdo, las participantes indicaron la hora de acostarse a dormir en la noche y la de despertarse cada uno de los siete días de la semana. Esta información permitió conocer la duración del sueño durante la semana (DSS) y el fin de semana (DSFS); para este análisis se consideró como fin de semana desde la noche del viernes hasta la mañana del domingo. Adicionalmente, se calculó la duración de sueño ponderada

de la semana (DSP), así: $[(\text{número promedio de horas de sueño durante la semana} \times 5) + (\text{número promedio de horas de sueño durante fin de semana} \times 2)]/7$. Se definió la duración subóptima del sueño según las recomendaciones actualizadas de la Fundación Nacional del Sueño (15), de modo tal que DSS, DSFS y DSP se categorizaron como corta cuando fueron < 7h y larga cuando fueron > 9h.

El fenotipo circadiano o cronotipo se determinó a través de la versión española estandarizada de la escala reducida del cuestionario de matutinidad (MEQr) de Horne y Östberg, construida por Adán y Almirall⁽¹⁶⁾. Comprende cinco preguntas basadas en la versión original del MEQ. Las preguntas 1 a 3 piden indicar la hora del día cuando el individuo se siente en su mejor momento, el momento en que prefiere levantarse, y en el que prefiere ir a la cama. La pregunta 4 se relaciona con el grado de cansancio percibido en la primera media hora después de despertar. Por último, en la pregunta 5, se pide indicar su preferencia por la matutinidad o vespertinidad. El cuestionario reducido ha demostrado fiabilidad, con una adecuada correlación inter-ítem y validez⁽⁸⁾. Para la obtención del cronotipo se sumó la puntuación de cada ítem del MEQr y el puntaje total se comparó con la siguiente escala: 22-25 puntos, tipo claramente matutino; 18-21 puntos, tipo moderadamente matutino; 12-17 puntos, tipo indefinido; 8-11, tipo moderadamente vespertino; 4-7 puntos, tipo claramente vespertino⁽¹⁶⁾.

Se efectuaron medidas antropométricas y de presión arterial, así como la determinación en sangre de biomarcadores de orden metabólico, hepático y proinflamatorio / protrombótico. Las medidas antropométricas se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. Personal entrenado para tal fin determinó el peso con una balanza (HealthMeter) previamente calibrada (precisión= 0,1 g) y la talla con una cinta métrica no extensible (precisión= 0,1 cm) adosada a la pared, y se aplicaron protocolos estándares. Para medir la circunferencia de cintura (CC) se colocó una cinta métrica de igual precisión a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, con el sujeto en bipedestación al final de la espiración no forzada. Se calculó el índice de masa corporal (IMC-kg/m²) para establecer exceso de peso (sobrepeso y obesidad), y el índice cintura/talla (CC/T) para establecer obesidad abdominal, de acuerdo a los criterios propuestos por la OMS⁽¹⁷⁾ y por Ashwell y Hsieh⁽¹⁸⁾, respectivamente.

La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado, se aplicó el método auscultatorio y se siguieron las recomendaciones americanas. Cifras de presión sistólica > 140 mm Hg y/o de presión diastólica > 90 mm Hg para el momento del examen o cuando el individuo refirió tratamiento hipotensor⁽¹⁹⁾ definieron el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA).

Personal debidamente entrenado realizó una venopunción

en el pliegue del codo y se separaron alícuotas de plasma y suero por centrifugación. Se valoró la concentración de fibrinógeno en el plasma mediante el método gravimétrico descrito por Ingram ⁽²⁰⁾. En suero se determinaron glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TGL) y ácido úrico, a través de kits comerciales fundamentados en métodos enzimático-colorimétricos de rutina; el colesterol unido a HDL (HDLc) se midió previa precipitación con reactivo de fosfotungstato. Se estimó el colesterol unido a LDL (LDLc) mediante la fórmula de Friedewald. La actividad en suero de la gamma-glutamyltransferasa (GGT) y de las transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) se determinaron mediante kits comerciales basados en métodos cinéticos rutinarios. Todas las mediciones en suero se realizaron con el empleo de un espectrofotómetro OMEGA IV.

Se calcularon las relaciones TGO/TGP, CT/HDLc, LDLc/HDLc, TGL/HDLc y colesterol NoHDL (CT-HDLc). La presencia de SM y la categorización de sus componentes individuales se determinaron según definición armonizada ⁽²¹⁾. Se estableció estado proinflamatorio/protrombótico cuando la concentración de fibrinógeno fue ≥ 321 g/L ⁽²²⁾.

Adicionalmente, se calcularon puntajes o scores continuos del estatus cardiometabólico: 1. Índice cardiometabólico (ICMet), fue propuesto por Wakabayashi y Daimon ⁽²³⁾ y se calcula como el producto de la relación TGL/HDLc y el índice CC/T. 2. siMS score y siMS risk score (por sus siglas originales en inglés), el primero de ellos fue propuesto para la evaluación del estatus del SM y el segundo para evaluar el riesgo de enfermedades coronarias o eventos cerebrovasculares. siMS score se calcula a partir del índice CC/T, glicemia, TGL, presión arterial sistólica y HDLc, considerando los puntos de corte empleados para definición de SM en el caso de las cuatro últimas variables nombradas ⁽²⁴⁾, siMS risk score incorpora la edad y el antecedente familiar de evento cardiaco o cerebrovascular a los mismos elementos de siMS score ⁽²⁴⁾. Estos scores se obtuvieron con ayuda de la hoja de cálculo suministrada por Soldatovic et al. ⁽²⁴⁾, y se introdujeron los puntos de corte de la definición de SM que se aplicó en la presente investigación. Ya que por el momento no existen puntos de corte para los puntajes descritos, se calculó el percentil 85 de cada uno. Valores de ICMet, siMS score y siMS risk score iguales o mayores del percentil 85 se consideraron como elevados y las participantes fueron consideradas en alto RCM.

Análisis estadístico

Se utilizó el software Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics, SPSS, Chicago, IL, USA) en su versión 20.0.0 para Windows. El test de Kolmogorov-Smirnov se empleó para probar si las variables siguieron la distribución normal. Se calcularon estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, mediana, rango

intercuartílico y frecuencias absolutas y relativas) para caracterizar la muestra estudiada. Las pruebas de t de Student no pareada y U de Mann Whitney, según el caso, permitieron comparar las variables de sueño y cronotipo de acuerdo a grupos etarios (< 40 años y ≥ 40 años) así como los biomarcadores y puntajes de estatus cardiometabólico según duración de sueño (corta y larga vs. normal) y cronotipo. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado para asociar la frecuencia de duración subóptima del sueño y fenotipos circadianos a la edad, estado civil, ocupación, hábito tabáquico y de ingesta de alcohol, condición de posmenopausia, exceso de peso, obesidad abdominal, HTA, SM y número de componentes individuales de este, estado proinflamatorio/protrombótico y alto RCM. Con base a las asociaciones encontradas a través de la prueba de Chi cuadrado, se realizó un análisis de regresión logística para estimar odds ratios (OR) o razones de oportunidad para SM, HTA, obesidad abdominal o alto RCM en asociación a duración subóptima de sueño y cronotipo, con o sin ajuste por edad y posmenopausia. Se empleó el método de selección por pasos hacia adelante para la introducción/remoción de las variables en el modelo de regresión.

Consideraciones éticas

Esta investigación contó con el aval institucional de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Venezuela y cumplió con los lineamientos de la Declaración de Helsinki en su versión del año 2013. Se explicaron los objetivos y detalles del estudio a las mujeres participantes, y se respondieron sus preguntas. Luego se solicitó el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Caracterización de la muestra estudiada

Se evaluó un grupo de 108 mujeres con una edad media de $38 \pm 12,4$ años (rango: 18-63 años). La distribución de acuerdo al estado civil fue 61,1 % eran solteras, 32,2 %, casadas; 2,8 %, divorciadas y 1,9 % vivían en concubinato. En cuanto a ocupación, se identificó como estudiante 11,5 % de la muestra, ama de casa 27,9 %, trabajadora de oficina 22,1 %, trabajadora manual 19,4 % y profesional 19,4 %. Solo cuatro mujeres se identificaron como desempleadas..

Los antecedentes paternos o maternos se distribuyeron en HTA (45,4 %), ACV (13,9 %), enfermedad cardiaca isquémica (19,4 %) y diabetes (29,6 %). Además, 4,6 % de las mujeres del estudio declaró ser fumadora, y 8,3 % se calificó como exfumadora. El consumo de bebidas alcohólicas fue reportado por 25 % de las participantes, que lo describieron como eventual o que ocurría una vez a la semana.

El exceso de peso (sobrepeso y obesidad) según IMC fue 41,2 %; la obesidad según el índice CC/T se observó en 54,5 %.

Duración subóptima del sueño y fenotipo circadiano en mujeres adultas residentes de Valencia, Venezuela atendidas en jornadas de salud. Perfil cardiometabólico asociado

La HTA se encontró en 25 %, SM en 24,7 % y el estado proinflamatorio/ protrombótico se presentó en 44,7 %. Se encontró que 15,8 % de las mujeres presentaron ICMet y siMS risk score elevado y 11,8 % siMS score elevado.

Duración subóptima de sueño, cronotipos, variables sociodemográficas y factores de estilo de vida

Al ponderar la semana completa, 21,3 % de las participantes presentaron duración corta de sueño y 16,7 % mostraron duración larga. Los fenotipos circadianos se distribuyeron en claramente matutino (28,7 %), moderadamente

matutino (38 %), indefinido (32,4 %) y moderadamente vespertino (0,9 %). Nos se presentaron casos de cronotipo claramente vespertino.

La tabla 1 presenta los indicadores de la duración de sueño y cronotipo en la muestra total y según edad. Entre las mujeres de 40 o más años de edad, la hora de levantarse durante el fin de semana fue significativamente menor, mientras que su puntaje total en el MEQr y los correspondientes a los ítems 1, 2, 3 y 5 del mismo instrumento fueron mayores en comparación con las mujeres menores de 40 años.

Tabla 1. Indicadores de la duración de sueño y cronotipo en la muestra total y según edad

Variable	Grupo total (n=108)	Edad	
		< 40 años (n=57)	≥ 40 años (n=51)
Hora de acostarse en semana (h:min)	10:00 (9:00-10:00)	9:48 (9:00-10:00)	10:00 (9:00-10:00)
Hora de levantarse en semana (h:min)	5:24 (5:00-6:00)	5:30 (5:00-6:00)	5:00 (4:45-6:00)
DSS (horas)	7,70 (6,85-8,50)	8,00 (7,00-8,55)	7,50 (6,60-8,00)
Hora de acostarse en fin de semana (h:min)	10:00 (9:00-10:23)	10:00 (9:00-10:15)	10:00 (9:00-10:30)
Hora de levantarse en fin de semana (h:min)	6:37 (5:50-8:00)	7:00 (6:00-8:00)	6:00 (5:00-7:15)*
DSFS (horas)	8,50 (7,81-9,75)	8,75 (8,00-10,00)	8,50 (7,50-9,25)
DSP (horas)	8,00 (7,04-8,77)	8,14 (7,30-8,89)	7,93 (7,00-8,28)
Puntajes de los ítems del MEQr			
Hora preferida para levantarse (ítem 1)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	5,0 (3,0-5,0)*
Condición media hora después de levantarse (ítem 2)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)**
Hora de sentirse cansado e irse a dormir (ítem 3)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)
Hora del día en que se encuentra mejor (ítem 4)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-5,0)**
Autoevaluación del cronotipo (ítem 5)	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)
Puntaje total del MEQr	19,0 (17,0-22,0)	18,0 (16,0-21,0)	20,0 (18,0-22,0)**

Datos expresados como mediana (rango intercuartílico). Prueba de U de Mann Whitney entre grupos etarios. * p < 0,05; ** p < 0,01, entre grupos etarios. DSS: duración de sueño en semana; DSFS: duración de sueño en fin de semana; DSP: duración de sueño ponderada; MEQr: morningness-eveningness questionnaire de escala reducida.

La figura 1A muestra la frecuencia de la duración subóptima (corta y larga) del sueño, durante días de la semana, fin de semana y ponderada, en el grupo total y según grupo etario. La duración corta del sueño fue más frecuente entre las mujeres de 40 o más años, mientras que la duración larga fue de mayor frecuencia entre las mujeres más jóvenes, aunque la asociación no alcanzó significancia estadística. En cuanto a la frecuencia de los fenotipos circadianos, la figura 1B muestra que los cronotipos clara y moderadamente matutinos fueron más frecuentes entre las mujeres de 40 o más años (p=0,017).

Al evaluar la asociación de la duración del sueño y del cronotipo con el estado civil, ocupación, postmenopausia, hábito tabáquico y de ingesta de alcohol, se evidenció que la frecuencia de duración larga en fin de semana fue mayor entre las mujeres divorciadas y solteras (p=0,008). Asimismo, la duración corta de sueño en fin de semana fue significativamente asociada a la ocupación de trabajadora manual o ama de casa (p=0,021) y a la condición de exfumadora (p=0,032); también tendió a ser más frecuente entre las mujeres posmenopáusicas pero sin alcanzar significancia estadística. El cronotipo se relacionó a la menopausia, lo que se evidencia al encontrar que la mitad

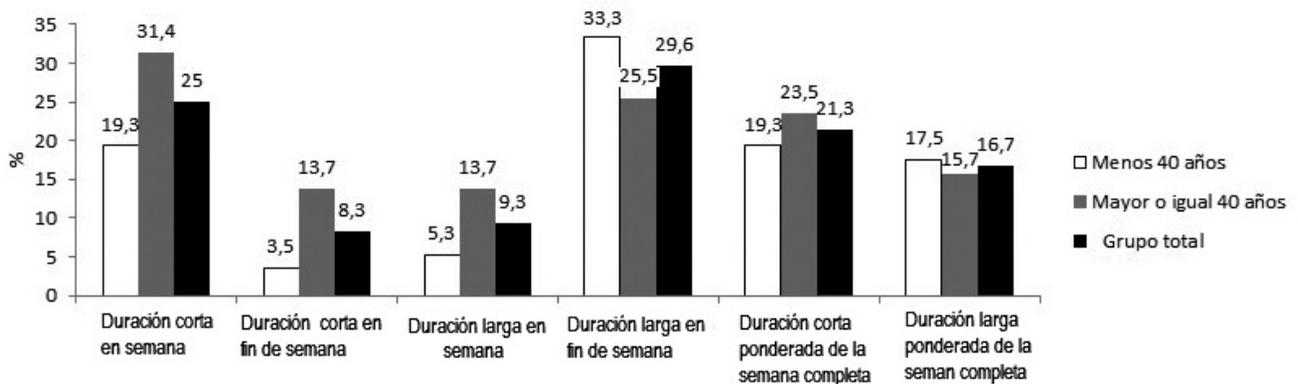
de las mujeres posmenopáusicas presentaron cronotipo claramente matutino ($p=0,014$)

Duración subóptima de sueño, cronotipos e indicadores antropométricos y bioquímicos de RCM

Se encontraron diferencias significativas en biomarcadores de orden metabólico y hepático cuando se compararon la duración corta o larga de sueño (en la semana, fin de semana y ponderada) con la duración recomendada de 7-9 horas/noche. El índice TGO/TGP fue significativamente menor entre las mujeres que mostraron duración corta

del sueño en la semana ($p=0,042$). La actividad de GGT y la concentración de ácido úrico fueron significativamente mayores entre las mujeres con duración corta del sueño en fin de semana ($p=0,020$). La glicemia fue significativamente mayor entre las mujeres con duración larga de sueño en la semana ($p=0,039$). Las mujeres con duración larga de sueño en fin de semana mostraron valores de glicemia ($p=0,030$), TGO ($p=0,049$) y TGP ($p=0,014$) significativamente mayores ($p=0,003$). Las mujeres que tuvieron duración larga de sueño ponderada (semana completa) mostraron valores de glicemia ($p=0,016$) y TGP ($p=0,032$) significativamente mayores, pero valores menores de GGT ($p=0,044$).

A)



B)

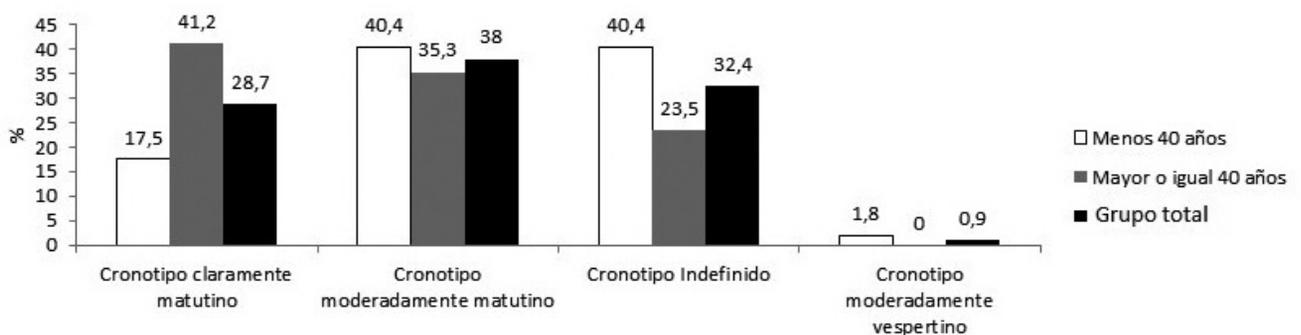


Figura 1. Frecuencia de duración subóptima de sueño (A) y fenotipos circadianos (B) en la muestra total y según grupo etario

Porcentajes calculados con base al número total de mujeres en cada grupo etario o grupo total. n= 108

Por su parte, las mujeres de cronotipo claramente matutino presentaron niveles de presión arterial sistólica ($p=0,018$) y diastólica ($p=0,017$) más elevada respecto de las mujeres de cronotipo indefinido. Adicionalmente, en comparación con las mujeres de cronotipo moderadamente matutino, las mujeres claramente matutinas demostraron niveles

significativamente más elevados del índice TGL/HDLc ($p=0,031$) y de GGT ($p=0,049$) y tendieron a mostrar mayor presión sistólica y cifras de HDLc menores.

En la tabla 2 se presenta la variación de los puntajes de estatus cardiometabólico de acuerdo a la duración

de sueño y fenotipos circadianos. Al comparar con las mujeres que durmieron 7 a 9 horas, se encontró que los tres puntajes calculados fueron significativamente mayores entre las mujeres con duración corta del sueño en fin de semana. Además, siMS risk score también se encontró más elevado entre las mujeres que durmieron menos de 7 horas durante los días de semana. Los tres puntajes se encontraron más elevados entre las mujeres de cronotipo claramente matutino, en comparación con las de cronotipo moderadamente matutino; siMS risk score también se encontró más elevado respecto de las mujeres de cronotipo indefinido. No se encontraron diferencias cuando se comparó el cronotipo moderadamente matutino con el indefinido.

Duración subóptima de sueño, cronotipos y perfil cardiometabólico

Ni la duración subóptima del sueño ni el fenotipo circadiano se asociaron al exceso de peso según IMC o

al estado proinflamatorio/protrombótico. No obstante, la obesidad abdominal identificada a través de índice CC/T, se asoció a duración corta de sueño en el fin de semana ($p=0,038$). El cronotipo y la duración del sueño se asociaron significativamente a la HTA, esta alteración fue más frecuente en mujeres claramente matutinas y las que durmieron menos de 7 horas durante el fin de semana ($p=0,045$ y $p=0,047$, respectivamente). La duración de sueño (corta o larga) no se asoció a SM, por el contrario, el cronotipo claramente matutino se asoció al SM y al número de componentes individuales de este ($p=0,037$ y $p=0,048$, respectivamente).

La duración corta de sueño en días de semana y fin de semana se asoció a elevado ICMet ($p=0,034$ y $p=0,016$, respectivamente). El cronotipo claramente matutino ($p=0,026$) y la duración corta de sueño en días de semana y fin de semana ($p=0,031$ y $p=0,001$, respectivamente) se asociaron a elevado siMS risk score.

Tabla 2. Puntajes de estatus cardiometabólico según duración y fenotipos circadianos

Duración de sueño y fenotipos circadianos	ICMet	siMS score	siMS score risk
Duración de sueño en semana			
< 7 horas (n=27)	1,06 (0,74-1,93)	2,43 (2,25-3,07)	2,34 (1,95-3,78)*a
7-9 horas (n=71)	0,95 (0,58-1,49)	2,31 (2,13-2,69)	1,91 (1,35-2,74)
> 9 horas (n=10)	1,07 (0,62-2,39)	2,38 (2,14-3,43)	2,34 (1,79-4,31)
Duración de sueño en fin de semana			
< 7 horas (n=9)	1,88 (0,90-2,20)	3,07 (2,55-3,94)*a	3,98 (2,57-4,82)*a
7-9 horas (n=67)	1,03 (0,62-1,54)	2,40 (2,16-2,77)	2,06 (1,29-2,78)
> 9 horas (n=32)	0,86 (0,63-1,69)	2,31 (2,14-2,96)	2,07 (1,47-3,06)
Duración de sueño ponderada			
< 7 horas (n=23)	1,06 (0,74-1,88)	2,40 (2,25-3,07)	2,29 (1,39-3,78)
7-9 horas (n=67)	1,02 (0,63-1,63)	2,43 (2,05-2,79)	2,07 (1,35-2,81)
> 9 horas (n=18)	0,86 (0,54-1,11)	2,31 (2,14-2,49)	2,08 (1,52-3,05)
Fenotipo circadiano o cronotipo			
Claramente matutino (n=26)	1,16 (0,80-1,76)*b	2,70 (2,31-3,10)**b	2,85 (2,03-3,55)**b,c
Moderadamente matutino (n= 25)	0,74 (0,45-1,21)	2,26 (1,91-2,59)	1,77 (1,14-2,54)
Indefinido (n=26)	0,89 (0,73-1,59)	2,39 (2,21-2,60)	1,98 (1,38-2,62)

*Datos expresados como mediana (rango intercuartílico). Prueba de U de Mann Whitney entre categorías de sueño o cronotipos.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, a 7-9h vs. < 7h. b Claramente matutino vs. moderadamente matutino. c Claramente matutino vs. indefinido.

El análisis de regresión logística reveló que solo el cronotipo claramente matutino predijo significativamente la presencia de SM (OR (CI95 %): 4,033 (1,078-15,086); $p=0,038$). Sin embargo, ni la duración del sueño o el cronotipo fueron predictores de obesidad abdominal o de

HTA. Por otro lado, la elevación de ICMet fue predicha por la duración corta de sueño en días de semana (OR (CI95 %): 4,607 (1,134-18,712); $p=0,033$) y fin de semana (OR (CI95%): 15,375 (1,954-120,974); $p=0,009$); mientras que la elevación de siMS risk score fue significativamente

predicha por la duración corta de sueño en días de semana (OR (CI95 %): 4,714 (1,162-19,133); $p=0,030$) y fin de semana (OR (CI95 %): 42,000 (3,737-472,058); $p=0,002$), y también por el cronotipo claramente matutino (OR (CI95%): 10,667 (1,222-93,127); $p=0,032$). Estas asociaciones desaparecieron cuando se ajustó por edad y condición de posmenopausa.

DISCUSIÓN

Esta investigación estuvo dirigida, fundamentalmente, a explorar la frecuencia de la duración subóptima de sueño y de los fenotipos circadianos, así como a establecer sus principales correlatos sociodemográficos, de estilo de vida y de riesgo cardiometabólico, en un grupo de mujeres adultas. El sueño y la expresión fenotípica del ritmo circadiano individual a través de los cronotipos ha sido evaluada primordialmente en países desarrollados occidentales de Norteamérica y Europa, y, en menor extensión, en países asiáticos como China. La duración del sueño y la frecuencia de duración subóptima de sueño (corta y larga) fueron similares a lo informado específicamente en sudamericanos residentes de cuatro urbes de Estados Unidos de Norteamérica⁽²⁵⁾. No obstante, la frecuencia de la duración corta de sueño en nuestro trabajo fue menor a la encontrada en los estudios de cohorte realizados en la población china⁽²⁶⁾ y estadounidense^(27,28) (con representación mayoritaria de individuos blancos no hispánicos), en cuyo caso osciló entre 23 % y 37 %. La duración larga fue mayor a la encontrada en estadounidenses^(27,28) pero similar a la observada en chinos⁽²⁶⁾.

Venezuela está ubicada cerca del ecuador (N 8° 0'0"), por lo que es un país de clima predominantemente tropical en el que no tienen lugar grandes cambios estacionales anuales, característica que lo hace diferente de terceros situados en otras latitudes en las cuales se ha evaluado la preferencia circadiana. En la presente investigación resalta una marcada tendencia a la matutinidad del grupo estudiado, con escasa presencia de individuos vespertinos y que desplaza al cronotipo indefinido como la tipología circadiana más frecuentemente observada en Europa y Norteamérica^(29,30). Tal resultado está en línea con hallazgos previos^(13,31) donde, al evaluar las diferencias en las preferencias circadianas entre diferentes países, se informó mayor orientación hacia la matutinidad en países como Colombia, España e India respecto de Estados Unidos de Norteamérica, Holanda, Alemania y Eslovaquia. Por su parte von Schantz et al.⁽¹⁴⁾, al emplear el MEQ en su versión completa, encontraron que la población de Baependi, un pequeño pueblo del estado de Minas Gerais (Brasil), está fuertemente orientada a la matutinidad, en la que más del 50 % de los individuos estudiados fueron clasificados como claramente matutinos y solo uno como moderadamente vespertino, lo cual difiere de la distribución encontrada en Sao Paulo y Londres, en la que se observa mayor

vespertinidad. El ciclo de luz solar/oscuridad generado por los movimientos de rotación y traslación de la Tierra es considerado el principal y más importante sincronizador ambiental del ritmo circadiano. La luz solar alcanza diferencialmente al planeta de acuerdo a la latitud. Un estudio realizado en el sur de Brasil reveló un gradiente latitudinal en los cronotipos según el cual se eleva la vespertinidad a medida que se incrementa la latitud o distancia angular entre la línea ecuatorial y un punto determinado de la Tierra⁽³²⁾.

Adicionalmente, es importante considerar el impacto de la etnicidad/raza sobre el fenotipo circadiano para tratar de explicar la orientación matutina de gran parte de la muestra estudiada. La mayoría de la población venezolana tiene un fondo o background genético mestizo, con raíces indígenas propias del continente americano que se funden con las europeas (principalmente españolas) y afroamericanas provenientes de la colonización. En una muestra de adultos de Reino Unido se observó que el cronotipo matutino (respecto del indefinido) fue más prevalente entre individuos de raza negra⁽³³⁾, mientras que Egan et al.⁽³⁴⁾ en Baependi (Brasil) solo demostraron asociación entre la matutinidad y el grado de ascendencia amerindia, no así con la europea o africana. Lo anteriormente expuesto permite sugerir que es necesario continuar las investigaciones centradas en la influencia de la etnicidad sobre los fenotipos circadianos en poblaciones mestizas como la venezolana, sin dejar de recordar que existen múltiples sincronizadores externos (luz artificial, interacción social, ejercicio físico, patrones de alimentación) y factores socioculturales no evaluados que, en interacción, inciden sobre las preferencias circadianas y podrían explicar la orientación matutina observada en este trabajo.

Con el empleo de polisomnografía, un metaanálisis sobre los cambios en los patrones de sueño a lo largo de la vida en el ser humano demostró entre adultos una disminución lineal del tiempo total de sueño con la edad, asimismo la disminución de la eficiencia del sueño fue más evidente a partir de los 40 años y el efecto de la edad sobre el tiempo total de sueño fue mayor entre las mujeres⁽³⁵⁾. En nuestro estudio, la DSS, DSFS y DSP tendieron a ser menores en las mujeres de ≥ 40 años, observándose una asociación significativa entre la edad y la duración subóptima del sueño, donde la duración corta del sueño fue más frecuente entre estas mujeres, mientras que la duración larga fue de mayor frecuencia entre las mujeres más jóvenes, aunque la asociación no alcanzó significancia estadística. Trabajos previos han informado hallazgos similares entre mujeres venezolanas⁽¹¹⁾, chinas⁽²⁶⁾ y estadounidenses⁽³⁶⁾.

También se ha demostrado que el cronotipo no solo es dependiente de factores genéticos y ambientales sino también de la edad, se observa que al avanzar esta se

eleva la matutinidad ^(37,38), tal como se evidenció en el grupo de mujeres evaluadas. Se ha hipotetizado que este efecto de la edad se debe a que con los años el control homeostático del sueño nocturno pierde fuerza lo que conduce a levantarse en horas más tempranas ⁽³⁸⁾, observación que también se produjo en el presente trabajo. No obstante, cabría plantear una posible interacción de la edad con factores socioculturales asociados con el rol social que cumple la mujer, especialmente en sociedades marcadamente matriarcales como la venezolana, donde la mujer ocupa la posición más elevada dentro de las familias en relación a su responsabilidad como sostén del hogar y proveedora del cuidado de hijos y hasta de nietos que sobrevienen muy pronto, prefiriendo levantarse más temprano para tratar de “alargar o multiplicar” sus horas activas del día a fin de cumplir/conciliar las tareas del hogar y las jornadas de trabajo.

En cuanto a otras variables sociodemográficas y de hábitos de vida, se encontró que el estado civil, la ocupación y la condición de exfumadora fueron asociadas solo a la duración subóptima del sueño. En diversos estudios ^(26,28,39), divorciadas y solteras presentaron mayor probabilidad de duración corta de sueño, por el contrario, en nuestra muestra mostraron mayor frecuencia de duración larga del sueño, las razones para este contraste no son evidentes, aunque probablemente estén implicados factores de orden sociocultural que no han sido explorados. La ocupación es uno de los factores determinantes del estrato socioeconómico, se reporta que los individuos de bajo estrato tienen mayor dificultad para dormir, menor duración y calidad de sueño, aunque factores como la edad, sexo y diferencias socioculturales pueden modificar tal relación ⁽⁴⁰⁾. Tal como se observó previamente en mujeres chinas ⁽⁴¹⁾, en este trabajo la duración corta de sueño fue más común entre las mujeres con ocupación manual y amas de casa, esta observación se puede atribuir a un mayor nivel de estrés psicosocial generado por la disposición más restringida de recursos económicos y desempeño de cargas de trabajo más pesadas en horarios extendidos. Por último, también se confirmó el efecto deletéreo del hábito tabáquico sobre el sueño que anteriormente ha sido documentado ⁽³⁶⁾, demostrándose en las mujeres exfumadoras mayor frecuencia de duración corta del sueño. La arquitectura del sueño se ve alterada por la acción directa de la nicotina sobre la liberación de neurotransmisores implicados en el ciclo sueño/vigilia, por la abstinencia de la nicotina al cesar el hábito y por el desarrollo de patologías secundarias que afectan el sueño ⁽⁴²⁾.

El cese de la capacidad reproductiva en la mujer trae consigo reducción de las hormonas sexuales femeninas y cambios fisiológicos y psicológicos. Randler y Bausback ⁽⁴³⁾ confirmaron que la etapa de la transición menopáusica, más que la edad cronológica, es predictora de la matutinidad en la mujeres; se observó que las mujeres

posmenopáusicas presentaron puntajes de matutinidad mayores que las premenopáusicas, lo que coincide con el hallazgo de esta investigación en la que más del 50 % de las mujeres posmenopáusicas presentaron cronotipo claramente matutino en conjunto con una hora de levantarse más temprana durante los fines de semana entre las mujeres de más de 40 años, lo que indica un avance de la fase del ritmo circadiano.

Dada la alta prevalencia de las enfermedades cardiometabólicas en Venezuela, gran parte de nuestro interés se centró en revisar la asociación entre indicadores de riesgo cardiometabólico con la duración subóptima del sueño. En tal sentido, encontramos pocos correlatos para la duración larga de sueño, solo observamos que las mujeres que informaron dormir más de 9 horas presentaron niveles más elevados de glicemia y de transaminasas respecto de las mujeres que durmieron 7 a 9 horas/noche. Cappuccio et al. ⁽⁴⁴⁾ demostraron, mediante un metaanálisis, que la duración larga de sueño predice la incidencia de la diabetes tipo 2, mientras Cespedes et al. ⁽⁴⁵⁾ concluyeron que existe una asociación significativa entre la duración larga de sueño sin insomnio y la prevalencia de diabetes en un grupo de latinos e hispanos residentes en Estados Unidos, luego de ajustar por la presencia de obesidad. Los estudios que exploran la variación de biomarcadores hepáticos con la duración larga de sueño son escasos, los existentes se orientan a probar la asociación entre hígado graso no alcohólico y duración de sueño. En este campo, Imaizumi et al. ⁽⁴⁶⁾ encontraron que, solo en mujeres, la frecuencia de esta patología hepática siguió una curva en forma de U a través de las categorías de la duración del sueño, y observaron diferencias para TGO, pero no para TGP ni GGT según la duración de sueño. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en las observaciones del presente estudio no son evidentes, aunque es probable que la duración larga de sueño sea reflejo de hábitos de estilo de vida poco saludables (ej. baja actividad física y dieta no equilibrada) que se asocian a trastornos metabólicos, síntomas depresivos o a otras comorbilidades subclínicas no diagnosticadas.

La duración corta del sueño exhibió un mayor número de asociaciones con condiciones de elevado RCM. El déficit de sueño se encontró asociado a obesidad abdominal y HTA, así como a la elevación significativa de biomarcadores como el índice TGO/TGP, GGT y ácido úrico. Es probable que el aumento de la relación TGO/TGP se relacione con la manifestación hepática de la desregulación metabólica que condiciona la privación de sueño. Por su parte, Kanagasabai y Ardern ⁽⁴⁷⁾ al estudiar el papel de antioxidantes y marcadores inflamatorios en la relación sueño-salud cardiometabólica, encontraron valores más elevados de ácido úrico y GGT entre individuos con corta y muy corta duración de sueño, además, ambos mediaron la relación de la duración de sueño con el SM, CC y presión sistólica, lo cual se explica por el papel atribuido

a la inflamación y al estrés oxidativo sobre el desarrollo de las enfermedades cardiometabólicas. Merece especial atención que la duración corta de sueño predijo alto RCM según ICMet y siMS risk score, así las mujeres con déficit de sueño demostraron niveles más altos de los tres puntajes continuos del estatus cardiometabólico que se calcularon. Tales resultados se encuentran en línea con evidencias anteriores que demostraron en individuos con déficit de sueño mayor incidencia de diabetes ⁽⁴⁴⁾ y riesgo de hipertensión ⁽⁴⁸⁾, donde las mujeres fueron al parecer más susceptibles a los efectos presores de la insuficiencia del sueño. Al aplicar el IMC, diversos estudios han confirmado una asociación entre duración corta del sueño y obesidad ⁽⁴⁾; no obstante, nuestro estudio solo halló una asociación significativa con la obesidad abdominal cuando se empleó el índice CC/T, un indicador que pocas veces se ha utilizado al examinar la relación duración de sueño-masa corporal.

La contribución del déficit de sueño a la fisiopatología de las enfermedades cardiometabólicas y su riesgo entraña diversos mecanismos que se solapan y entrecruzan. Uno de ellos es la activación del eje hormonal del estrés-sistema inmune que perturba la regulación homeostática en células inmunes, hepatocitos, adipocitos, endoteliales y vasculares, lo que crea un ambiente proinflamatorio-protrombótico, insulinoresistencia y elevación de la presión arterial ⁽⁴⁹⁾. Asimismo, otros mecanismos serían el incremento del apetito, la disminución del empleo de la glucosa en el cerebro y el incremento de la actividad simpática ⁽⁵⁾.

Para nuestro conocimiento, el presente trabajo es el primero en analizar en una muestra de mujeres venezolanas los fenotipos circadianos en asociación con el RCM. Si se considera al cronotipo matutino como referencia, existen observaciones que apuntan a que los individuos vespertinos tendrían mayor riesgo a desarrollar enfermedades cardiometabólicas al presentar estilos de vida poco saludables y alteración de diversos biomarcadores metabólicos ^(10,50,51). Esta investigación no pudo confirmar tales evidencias ya que solamente una mujer estudiada mostró orientación vespertina. No obstante, en vista de la significativa frecuencia de mujeres claramente matutinas, decidimos explorar si la orientación en extremo a la matutinidad condicionó RCM en el grupo estudiado. En efecto, el cronotipo claramente matutino predijo un alto RCM según siMS risk score y se asoció a HTA, SM y al número de componente individuales del SM presentes. Las mujeres claramente matutinas presentaron concentraciones más bajas de HDLc y cifras mayores de presión arterial sistólica y diastólica, índice TGL/HDLc y de GGT. Aunque algo inesperados, estos hallazgos garantizan la necesidad de profundizar el estudio de los fenotipos circadianos en la población venezolana. Adicionalmente, es preciso mencionar que la

asociación entre elevado RCM y la duración corta de sueño o cronotipo claramente matutino desapareció cuando se ajustó por edad o condición posmenopáusica. Esto último implica que el avance de la edad medió tal asociación. La influencia de la edad y la posmenopausa sobre el fenotipo circadiano o el sueño ya fue comentada anteriormente. Asimismo, la asociación entre cronotipo y RCM no puede ser explicada a través de diferencias en la duración de sueño, puesto que esta última no se encontró asociada a un cronotipo en particular (datos no mostrados).

La orientación extrema matutina involucra avance de fase del ritmo circadiano, con exposición a la luz en horas más tempranas que el reloj interno identificaría como correspondientes a las horas de sueño o descanso nocturno. Estudios en modelos animales y en humanos apuntan a que tanto el avance como el retraso de la fase, encierran diversas alteraciones fisiológicas y metabólicas que conducirían a mayor RCM. En tal sentido, se ha observado que la desalineación por avance de fase aplanan la curva de secreción de cortisol, disminuye la oxidación de proteínas y aumenta las concentraciones de insulina y la oxidación de carbohidratos, aunque no afecta el gasto energético o el sueño ⁽⁵²⁾. Se ha registrado que el avance de fase en ratas produce un incremento de la transcripción en hipotálamo de los péptidos orexígenos proteína r-Agouti y neuropéptido Y, altera la expresión de genes relacionados con el metabolismo en hígado y tejido adiposo blanco y marrón e incrementa la inflamación y el estrés en retículo endoplásmico en el tejido adiposo blanco ⁽⁵³⁾. La exposición de ratones a avance crónico de fase induce ganancia de peso e incremento de la grasa corporal, trigliceridemia y tamaño de los adipocitos, sin incremento de la ingesta dietaria ⁽⁵⁴⁾. Plano et al. ⁽⁵⁵⁾ han propuesto que la desalineación circadiana debida a desincronización por comportamiento o exposición a la luz altera vías endocrinas y autónomas que regulan el balance de nutrientes y el uso/almacenamiento de combustibles, lo que reduce la tolerancia a la glucosa postprandial y el uso de la glucosa, con el consecuente aumento de la glicemia basal, ácidos grasos libres y tejido adiposo. Cuando se establece crónicamente, la desalineación puede conducir a SM y obesidad.

Una de las limitaciones de este estudio es haber realizado la evaluación de la duración del sueño y los cronotipos basada únicamente en datos autoinformados y no mediante métodos objetivos como la polisomnografía o actimetría. De igual manera, no se cuenta con una validación del MEQr y de su escala en la población venezolana. Por último, se trató de un estudio de corte transversal y de tamaño muestral pequeño, por lo que no se pueden generar inferencias causales entre el RCM y el sueño y los cronotipos ni se pueden generalizar los resultados a la población.

En conclusión, la duración subóptima del sueño y los fenotipos circadianos se asociaron a variables socioedemográficas, clínicas y de riesgo cardiometabólico en un grupo de mujeres adultas. La duración corta de sueño y el cronotipo claramente matutino predijeron elevado riesgo cardiometabólico. Deben realizarse estudios más amplios que confirmen los hallazgos encontrados.

Agradecimientos: A la Agencia Adventista de Desarrollo y Recursos Asistenciales (ADRA), en especial al personal integrante del Departamento de Salud de la Iglesia Adventista del Séptimo Día, Central de Valencia-Carabobo, Venezuela, quienes con gran espíritu de colaboración y servicio facilitaron materialmente la logística y espacio necesario para realizar las sesiones de despistaje previstas. Al Lic. Esleiker Amaya y Lic. Hanne Campbell por su apoyo técnico en la ejecución de las sesiones de despistaje.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Génova: World Health Organization; 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
2. Ministerio para el Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2013. Caracas: MPPS; 2017. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2013.pdf>
3. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jul;14(4):402-12.
4. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008 May;31(5):619-26.
5. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):731-43.
6. Xi B, He D, Zhang M, Xue J, Zhou D. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014 Aug;18(4):293-7.
7. Gnocchi D, Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology (Basel)*. 2017 Mar;6(1):10.
8. Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(1):3-11.
9. García-Maldonado G, Sánchez-Juárez IG, Martínez-Salazar GJ, Llanes-Castillo A. Cronobiología: Correlatos básicos y médicos. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2011 Abr;74(2):108-14.
10. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK, et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr 100(4):1494-502.
11. Querales M, Baloa N, Varela I, Ruiz Fernández N. Insuficiencia de sueño o descanso se asocia a elevado riesgo cardiometabólico en mujeres carabobeñas de estrato socioeconómico bajo. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2012 Oct;10(3):142-51.
12. Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muñio A, Márquez M, López MV, Montes de oca MM, et al. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):579-85.
13. Smith CS, Folkard S, Schmiedler RA, Parra LF, Spelten E, Almiral H, et al. Investigation of morning-evening orientation in six countries using the preferences scale. *Pers Individ Dif*. 2002 Apr 19;32(6):949-68.
14. von Schantz M, Taporoski TP, Horimoto AR, Duarte NE, Vallada H, Krieger JE, et al. Distribution and heritability of diurnal preference (chronotype) in a rural Brazilian family-based cohort, the Baependi study. *Sci Rep*. 2015 March 18;5:9214.
15. Hirshkowitz M, Whitton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015 Mar;1(1):40-3.
16. Adan Puig A, Almirall H. Estandarización de una escala reducida de matutinidad en población española: diferencias individuales. *Psicothema*. 1990;2(2):137-49.
17. Organización Mundial de la Salud. El Estado Físico: Uso e Interpretación de la Antropometría Ginebra: World Health Organization; 1995. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf;jsessionid=6FC4A30C4FE2956CF4B11829C1FF3B79?sequence=1
18. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005 Aug;56(5):303-7.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003 May;289(19):2560-72.
20. Ingram GIC. The determination of plasma fibrinogen by the clot weight method. *Biochem J*. 1952 Aug;51(5):583-5.
21. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
22. Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, Xu RX, Li S, Dong Q, et al. Higher fibrinogen level is independently linked with the presence and severity of new-onset coronary atherosclerosis among Han Chinese population. *PLoS One*. 2014 Nov 26;9(11):e113460.
23. Wakabayashi I, Daimon T. The "cardiometabolic index" as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 01;438:274-8.
24. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dimitrijevic-Sreckovic V. siMS Score: Simple Method for Quantifying Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146143.
25. Patel SR, Sotres-Alvarez D, Castañeda SF, Dudley KA, Gallo LC, Hernández R, et al. Social and Health Correlates of Sleep Duration in a US Hispanic Population: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Sleep*. 2015 Oct 01;38(10):1515-22.
26. Chen Y, Kartsonaki C, Clarke R, Guo Y, Yu C, Bian Z, et al. Characteristics and correlates of sleep duration, daytime napping, snoring and insomnia symptoms among 0.5 million Chinese men and women. *Sleep Med*. 2018 Apr;44:67-75.
27. Cepeda MS, Stang P, Blacketer C, Kent JM, Wittenberg GM. Clinical Relevance of Sleep Duration: Results from a Cross-Sectional Analysis Using NHANES. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(6):813-9.
28. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 19;65(6):137-41.
29. Malone SK, Patterson F, Lozano A, Hanlon A. Differences in morning-evening type and sleep duration between Black and

- White adults: Results from a propensity-matched UK Biobank sample. *Chronobiol Int.* 2017;34(6):740-52.
30. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, Männistö S, Laatikainen T, Vartiainen E, et al. Associations of common noncommunicable medical conditions and chronic diseases with chronotype in a population-based health examination study. *Chronobiol Int.* 2017;34(4):462-70.
 31. Randler C, Prokop P, Sahu S, Haldar P. Cross-cultural comparison of seven morningness and sleep-wake measures from Germany, India and Slovakia. *Int J Psychol.* 2015 Aug;50(4):279-87.
 32. Leocadio-Miguel MA, Louzada FM, Duarte LL, Areas RP, Alam M, Freire MV, et al. Latitudinal cline of chronotype. *Sci Rep.* 2017 Jul 14;7(1):5437.
 33. Malone SK, Patterson F, Lu Y, Lozano A, Hanlon A. Ethnic differences in sleep duration and morning-evening type in a population sample. *Chronobiol Int.* 2016 Oct 25;33(1):10-21.
 34. Egan KJ, Campos Santos H, Bejjani F, Duarte NE, Horimoto AR, Taporoski TP, et al. Amerindian (but not African or European) ancestry is significantly associated with diurnal preference within an admixed Brazilian population. *Chronobiol Int.* 2017;34(2):269-72.
 35. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004 Nov 01;27(7):1255-73.
 36. Krueger PM, Friedman EM. Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study. *Am J Epidemiol.* 2009 May 01;169(9):1052-63.
 37. Roenneberg T, Kuehne T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;11(6):429-38.
 38. Díaz-Morales JF, Parra-Robledo Z. Age and Sex Differences in Morningness/Eveningness Along the Life Span: A Cross-Sectional Study in Spain. *J Genet Psychol.* 2018 Mar-Apr;179(2):71-84.
 39. Wang S, Li B, Wu Y, Ungvari GS, Ng CH, Fu Y, et al. Relationship of Sleep Duration with Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, Mental Health, and Chronic Diseases in a Large Chinese Adult Population. *J Clin Sleep Med.* 2017 Mar 15;13(3):377-84.
 40. Knutson KL. Sociodemographic and cultural determinants of sleep deficiency: implications for cardiometabolic disease risk. *Soc Sci Med.* 2013 Feb;79:7-15.
 41. Tu X, Cai H, Gao YT, Wu X, Ji BT, Yang G, et al. Sleep duration and its correlates in middle-aged and elderly Chinese women: the Shanghai Women's Health Study. *Sleep Med.* 2012 Oct;13(9):1138-45.
 42. Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Med Rev.* 2009 Oct;13(5):363-77.
 43. Randler C, Bausback V. Morningness-eveningness in women around the transition through menopause and its relationship with climacteric complaints. *Biological Rhythm Research.* 2010;41(6):415-31.
 44. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):414-20.
 45. Cespedes EM, Dudley KA, Sotres-Alvarez D, Zee PC, Daviglius ML, Shah NA, et al. Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Diabetes.* 2016 May;8(3):387-97.
 46. Imaizumi H, Takahashi A, Tanji N, Abe K, Sato Y, Anzai Y, et al. The Association between Sleep Duration and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Japanese Men and Women. *Obes Facts.* 2015;8(4):234-42.
 47. Kanagasabai T, Ardern CI. Contribution of Inflammation, Oxidative Stress, and Antioxidants to the Relationship between Sleep Duration and Cardiometabolic Health. *Sleep.* 2015 Dec 01;38(12):1905-12.
 48. Guo X, Zheng L, Wang J, Zhang X, Zhang X, Li J, et al. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2013 Apr;14(4):324-32.
 49. Rangaraj VR, Knutson KL. Association between sleep deficiency and cardiometabolic disease: implications for health disparities. *Sleep Med.* 2016 Feb;18:19-35.
 50. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013 May;30(4):470-7.
 51. Patterson F, Malone SK, Lozano A, Grandner MA, Hanlon AL. Smoking, Screen-Based Sedentary Behavior, and Diet Associated with Habitual Sleep Duration and Chronotype: Data from the UK Biobank. *Ann Behav Med.* 2016 Oct;50(5):715-26.
 52. Gonnissen HK, Rutters F, Mazuy C, Martens EA, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr.* 2012 Oct;96(4):689-97.
 53. Herrero L, Valcarcel L, da Silva CA, Albert N, Diez-Noguera A, Cambras T, et al. Altered circadian rhythm and metabolic gene profile in rats subjected to advanced light phase shifts. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122570.
 54. Casiraghi LP, Alzamendi A, Giovambattista A, Chiesa JJ, Golombek DA. Effects of chronic forced circadian desynchronization on body weight and metabolism in male mice. *Physiol Rep.* 2016 Apr 28;4(8):e12743.
 55. Plano SA, Casiraghi LP, García Moro P, Paladino N, Golombek DA, Chiesa JJ. Circadian and Metabolic Effects of Light: Implications in Weight Homeostasis and Health. *Front Neurol.* 2017;8:558.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Nelina Ruiz-Fernández

Dirección: Calle Acuario #88-20, Urb. Trigal Norte, Valencia. Estado Carabobo, Venezuela.

Teléfono: +582418426674

Correo electrónico: nruiz@uc.edu.ve

Recibido: 11 de setiembre de 2018.

Evaluado: 02 de octubre de 2018.

Aprobado: 29 de noviembre de 2018.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Nelina Ruiz-Fernández

 <https://orcid.org/0000-0001-6047-4417>

Doris Nobrega

 <https://orcid.org/0000-0001-8113-1683>

Indira Varela

 <https://orcid.org/0000-0001-9808-0712>

Yolima Fernandez

 <https://orcid.org/0000-0001-7652-1708>

Claudia Mendoza

 <https://orcid.org/0000-0002-2068-6666>

Jhon Jesus

 <https://orcid.org/0000-0003-1805-8289>

Gabriel Villalobos

 <https://orcid.org/0000-0002-0033-6175>

Cesar Vega

 <https://orcid.org/0000-0001-8830-1606>

María Yoris

 <https://orcid.org/0000-0002-6174-1174>

Dessire Zamora

 <https://orcid.org/0000-0002-6959-1641>

Evaluación del plan curricular de un programa de posgrado en Ciencias de la Salud

José Amado* ^{1,2,3,a}; Natalia Rodríguez ^{2,b}; Teodoro Oscanoa ^{1,4,a}

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la validez interna del currículo de un programa de posgrado en ciencias de la salud.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo con análisis documental de un programa de maestría en Docencia e Investigación en Salud de una universidad pública. Se analizó la validez interna mediante identificación de indicadores del perfil profesional, se calificaron los sílabos de las asignaturas y se valoró la congruencia en mapa curricular. Se consideraron indicadores de personalidad (alfa) y ocupacionales (beta). Se calculó estadística descriptiva con Microsoft Excel 2013.

Resultados: Se identificaron indicadores alfa (diseña, demuestra, valora y aplica) e indicadores beta (líder, investigador, docente y evaluador). Los sílabos tuvieron calificación aprobatoria, pero deficiencias en metodología, materiales y bibliografía. Los indicadores conocimiento, aplicación, ser investigador y docente, estaban articulados en el mapa curricular, y se detectó desarticulación de indicadores de valoración, comunicación, ser líder y evaluador.

Conclusiones: El perfil profesional planteado está representado en el plan curricular, pero los indicadores no están articulados adecuadamente.

Palabras clave: Educación de posgrado; Ciencias de la salud; Curriculum; Evaluación educacional (Fuente: DeCS BIREME).

Evaluation of a health sciences graduate program curriculum

ABSTRACT

Objective: To evaluate the internal validity of a health sciences graduate program curriculum.

Materials and methods: A descriptive study using a documentary analysis of a public university's Master of Education and Health Research Program. The internal validity was analyzed through the identification of professional profile indicators, subjects' syllabi were rated, and the congruence in the curriculum map was assessed. Personality (alpha) and occupational (beta) indicators were considered. Descriptive statistics was performed using Microsoft Excel 2013.

Results: Alpha indicators such as the ability to design, demonstrate, assess and apply, and beta indicators such as being a leader, researcher, professor and assessor were identified. The syllabi achieved a passing grade, but deficiencies in the methodology, materials and bibliography were observed. The indicators "knowledge", "application", "being a researcher and professor" were interrelated in the curriculum map; however, indicators such as "assessment", "communication", "being a leader and assessor" were not interrelated.

Conclusions: The proposed professional profile is represented in the curriculum, but the indicators are not adequately interrelated.

Keywords: Education, graduate; Health sciences; Curriculum; Educational measurement (Source: MeSH NLM).

1. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación. Lima, Perú.

2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela de Posgrado. Lima, Perú.

3. Hospital Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

4. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

a. Doctor en Medicina, Médico Internista.

b. Doctora en Educación.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La educación busca elevar la condición humana en forma integral para contribuir al desarrollo y sostenibilidad del país desde los puntos de vista humanístico, científico, económico, histórico y social. La educación universitaria es la máxima jerarquía que produce conocimiento, investiga, innova y forma profesionales de alto nivel ⁽¹⁻⁴⁾.

El proceso de Enseñanza-Aprendizaje, desarrollado en niños y adolescentes de niveles primario o secundario (pedagogía), cambia en la universidad, especialmente en posgrado, a un proceso de Orientación-Aprendizaje esencialmente andragógico, donde tanto educador (facilitador) como educando (participante) son personas adultas con valiosa experiencia vivencial, lo que produce una interacción didáctica horizontal ⁽⁵⁾.

La evaluación en educación médica y ciencias de la salud es un campo muy amplio, complejo y cambiante, que interviene desde el aprendizaje individual hasta los sistemas y políticas educativas ^(2,3). El currículo define y estructura un programa educativo basado en objetivos educativos o competencias, compuestos por conocimientos, habilidades y actitudes, que no son evaluables o medibles como simple suma de sus componentes ⁽⁴⁾.

El currículo con validez total (para alcanzar la excelencia) debe incluir validez interna y validez externa. La validez externa está dada por la congruencia, factibilidad, continuidad e integración del currículo con la realidad, relacionada con la cultura, demanda social, competencias exigidas y la problemática local, nacional y mundial ^(5,6). La validez interna se refiere a la formulación, estructuración y relación apropiada de los elementos que integran el Plan de Estudios y las Unidades Curriculares, es decir, la inclusión de asignaturas, en relación con las exigencias del perfil profesional elegido ^(5,6).

La evaluación curricular es una compleja actividad técnica y de investigación instaurada por Tyler (1949) y Taba (1962), con varios puntos de debate, cuya finalidad es conocer el funcionamiento de la situación educativa, interpretarla y plantear mejoras con adecuada retroalimentación ⁽⁷⁾.

Desde fines del siglo XX, en medicina y ciencias de la salud se está implementando la educación basada en competencias, ante la necesidad de un modelo que permita articular la formación a demandas sociales y profesionales. El mercado laboral exige cada vez mayor especialización y capacitación, sobre todo en posgrado ⁽⁸⁾.

Sin embargo, con el desarrollo industrial, la globalización y la competitividad, surge otra corriente evaluadora, la acreditación de los programas educativos, que busca calificativos, está vinculada a incentivos económicos e

involucra autoridades e instituciones, pero se aleja del carácter formativo de la evaluación ^(1,7).

En el Perú existen 142 universidades, públicas y privadas. El rápido crecimiento de la oferta privada ha implementado nuevos modelos que hacen necesarios mecanismos de control de calidad y reforma del sistema. La creación del Sistema Nacional de Evaluación, Acreditación y Certificación de la Calidad Educativa (SINEACE) en 2006, buscó garantizar la calidad universitaria sin éxito. La nueva ley universitaria del 2014 y la creación de la Superintendencia Nacional de Educación Superior Universitaria (SUNEDU) tratan de mejorar este problema ⁽¹⁾.

El presente artículo busca evaluar la validez interna del currículo de un programa de posgrado universitario y determinar la congruencia entre el perfil profesional propuesto para el egresado y la estructura curricular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio de diseño descriptivo mediante revisión documental del currículo. Se evaluaron los programas universitarios de posgrado. Se seleccionó el plan de estudios de la Maestría en Docencia e Investigación en Salud de una universidad pública, dirigida a bachilleres de Medicina, Enfermería, Obstetricia, Nutrición y Tecnología médica, entre otros. Esta maestría consta de cuatro semestres académicos (18 créditos cada uno), y tres asignaturas por semestre. La modalidad de estudio fue semipresencial con dos admisiones anuales de 30 vacantes cada una. El plan se publicó en mayo de 2016.

Variables y mediciones

Se evaluó la validez interna curricular en tres momentos: identificación de indicadores prioritarios en el perfil profesional, calificación de sílabos de asignaturas y valoración de la congruencia en el mapa curricular del programa.

Del perfil profesional se seleccionaron indicadores prioritarios (alfa y beta) de acuerdo al esquema metodológico propuesto por Castro Pereira. Los indicadores alfa representan la personalidad (cualidades personales) y los beta son indicadores ocupacionales (de vigencia y prospectividad). Los indicadores alfa, a su vez, se subdividen en alfa 1 que se refiere al conocimiento, lo analítico, objetivo e investigativo; alfa 2 incluye la parte de ser comunicador, que codifique el conocimiento y lo exprese; alfa 3 involucra lo consciente, crítico, racional, sensible, lógico y ético; y alfa 4 se relaciona a la parte aplicativa, decidir y ejecutar democráticamente. Los indicadores beta incluyen rasgos deseables para cumplir funciones, roles o áreas de incumbencia ^(5,6).

Para calificar sílabos de asignaturas del plan de estudios se utilizó el modelo propuesto por Rodríguez ^(5,9) que emplea

una lista de cotejo en la que se incluyen ocho áreas datos administrativos, sumilla, competencias, programación de contenidos, procedimientos didácticos, equipos-materiales, criterios de evaluación y bibliografía. Se asignó un puntaje a cada área y se presenta su porcentaje en un gráfico radial. La suma de dichas áreas fue considerada como calificación del sílabo (en sistema vigesimal).

Para la elaboración del mapa curricular se empleó una matriz con las competencias de cada asignatura ordenadas cronológicamente por semestre, que relaciona los indicadores identificados inicialmente con la competencia que los contenga mediante líneas de colores ⁽⁶⁾.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se aplicó estadística descriptiva en las variables cuantitativas continuas y se agruparon los datos nominales en gráficos y líneas de tiempo. Se empleó el programa Microsoft Excel 2013.

Consideraciones éticas

Se siguieron principios de buenas prácticas de investigación.

RESULTADOS

Las competencias del perfil profesional del egresado de la maestría evaluada se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Competencias del perfil profesional del egresado de la Maestría en Docencia e Investigación en Salud

Competencias del perfil profesional del egresado
Gestiona unidades productoras de servicios educativos en salud y aplica criterios de eficiencia, calidad y equidad.
Diseña, conduce y evalúa planes macro y micro curriculares para la formación, capacitación y perfeccionamiento del potencial humano en salud.
Aplica herramientas didácticas participativas acordes con el modelo pedagógico centrado en el estudiante, basado en problemas y en evidencias, en el marco del enfoque pedagógico constructivista.
Conduce una unidad de investigación en salud y aplica la gerencia estratégica.
Diseña, ejecuta y publica investigaciones científicas en áreas relevantes de la maestría y valora el consentimiento informado.
Construye líneas de investigación en salud y evalúa investigaciones, determina su relevancia y contribución al mejoramiento de la realidad socio sanitaria del país.
Favorece el desarrollo del potencial humano en salud; tiene como ejes el liderazgo, trabajo en equipo, la educación permanente, el uso de recursos informáticos y de comunicación y la aplicación de principios bioéticos.
Fomenta y mantiene óptimas relaciones interpersonales con los miembros del equipo y la comunidad.
Demuestra capacidad creativa y de autoformación, de acuerdo a las prioridades nacionales, institucionales y profesionales.

Fuente: Página web de la maestría en Docencia e Investigación en Salud.

Los indicadores priorizados según la metodología planteada se presentan en la figura 1.

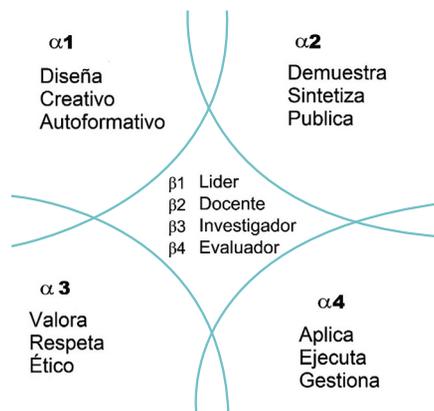


Figura 1. Indicadores alfa y beta de evaluación curricular

La calificación promedio de los sílabos de las asignaturas fue 14,79 (rango 12,5 a 16) en el sistema vigesimal. Se encontraron dos sílabos con calificación menor a 14, que correspondieron a asignaturas del primer semestre. La máxima calificación se encontró en las asignaturas Investigación III e Investigación IV (del tercer y cuarto semestre, respectivamente). Se

encontró que, para la redacción del sílabo, en la mayoría de casos, se siguió un formato prediseñado; no se especificaron adecuadamente los equipos-materiales ni la metodología, y, en varios casos, la bibliografía tuvo antigüedad mayor a 10 años y no era accesible. La calificación promedio global según áreas del sílabo se observa en la figura 2.

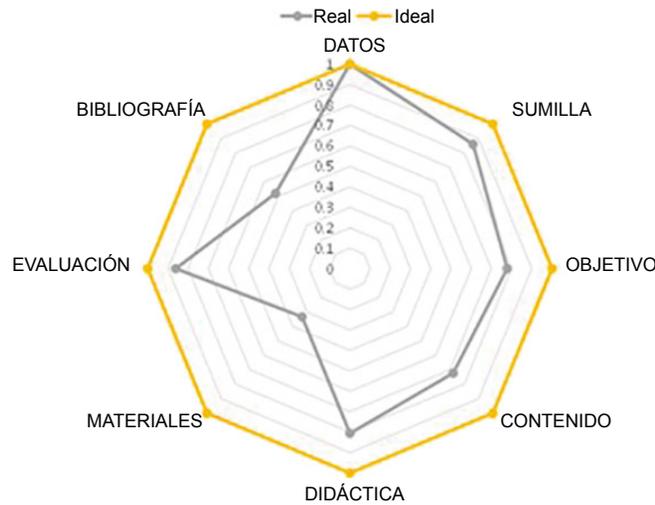


Figura 2. Resultados de calificación de sílabos

Al analizar el mapa curricular se encontró que el indicador priorizado alfa 1 está representado en las competencias planteadas de cada asignatura de todos los semestres (Figura 3). Los indicadores alfa 3 y alfa 4 están presentes

en cada semestre, pero no en todas las asignaturas y el indicador alfa 2 solo está representado en las asignaturas del segundo y cuarto semestre.

	Semestre I	Semestre II	Semestre III	Semestre IV
A	Planificación de programas educativos	Estadística aplicada	Diseño curricular en salud	Gestión y calidad de la educación
Competencias	Aplica corrientes en la planificación	Aplica métodos para organizar e interpretar	Diseña el Plan de un programa de formación o capacitación	Analiza los conceptos teóricos y prácticos de la gestión
	Integra ética	Incorpora recursos computacionales		Aplica el marco conceptual de la calidad de la educación
	Diseña un programa educativo	Formaliza en términos probabilísticos		Realiza la evaluación de su institución, con actitud crítica
A	Metodología para el conocimiento	Producción de material didáctico	Supervisión, monitoreo y evaluación	Gestión de proyectos de investigación
Competencias	Caracteriza la problemática	Identifica fundamentos del material didáctico	Identifica alternativas de solución para la problemática	Identifica los componentes de una unidad de investigación
	Propone estrategias y herramientas didácticas	Selecciona material didáctico con criterios técnicos	Aplica monitoreo, supervisión y evaluación	Valora las políticas, estrategias y objetivos
	Aplica estrategias metodológicas	Demuestra actitud positiva y creatividad	Formula un plan de monitoreo y supervisión	Identifica los momentos de un concurso de investigación
		Utiliza medios tecnológicos, valorando	Elabora y maneja instrumentos de evaluación	Ejecuta el monitoreo, supervisión y evaluación de proyectos
A	Investigación I	Investigación II	Investigación III	Investigación IV
Competencias	Reconoce los elementos de investigación científica	Analiza el valor potencial de perfiles de investigación, evaluando la conveniencia	Elige el método estadístico adecuado	Elabora el informe final de investigación y pública
	Participa de tutoría activa	Determina y formula el diseño metodológico	Ejecuta los pasos y actividades para la recolección de datos	Aplica las normas científicas para redactar resultados
		Construye instrumentos de recolección de datos	Ejecuta el procesamiento estadístico de los datos recolectados	Ejecuta la discusión de los resultados
		Diseña el plan de recolección de la información		Redacta las recomendaciones y limitaciones de la investigación

Figura 3. Indicadores alfa1 en el plan curricular del programa evaluado

Evaluación del plan curricular de un programa de posgrado en Ciencias de la Salud

En lo referente a indicadores beta, beta 2 y beta 3 están representados en una asignatura de cada semestre de forma aislada (Figura 4), el indicador beta 4 se considera

en una asignatura del tercer semestre y dos del cuarto, y el indicador beta 1 solo fue considerado en una asignatura del cuarto semestre.

	Semestre I	Semestre II	Semestre III	Semestre IV	
A	Planificación de programas educativos	Estadística aplicada	Diseño curricular en salud	Gestión y calidad de la educación	
Competencias	Aplica corrientes en la planificación	Aplica métodos para organizar e interpretar	Diseña el Plan de un programa de formación o capacitación	Analiza los conceptos teóricos y prácticos de la gestión	B2
	Integra ética	Incorpora recursos computacionales		Aplica el marco conceptual de la calidad de la educación	
	Diseña un programa educativo	Formaliza en términos probabilísticos		Realiza la evaluación de su institución, con actitud crítica	
A	Metodología para el conocimiento	Producción de material didáctico	Supervisión, monitoreo y evaluación	Gestión de proyectos de investigación	
Competencias	Caracteriza la problemática	Identifica fundamentos del material didáctico	Identifica alternativas de solución para la problemática	Identifica los componentes de una unidad de investigación	B3
	Propone estrategias y herramientas didácticas	Selecciona material didáctico con criterios técnicos	Aplica monitoreo, supervisión y evaluación	Valora las políticas, estrategias y objetivos	
	Aplica estrategias metodológicas	Demuestra actitud positiva y creatividad	Formula un plan de monitoreo y supervisión	Identifica los momentos de un concurso de investigación	
		Utiliza medios tecnológicos, valorando	Elabora y maneja instrumentos de evaluación	Ejecuta el monitoreo, supervisión y evaluación de proyectos	
A	Investigación I	Investigación II	Investigación III	Investigación IV	
Competencias	Reconoce los elementos de investigación científica	Analiza el valor potencial de perfiles de investigación, evaluando la conveniencia	Elige el método estadístico adecuado	Elabora el informe final de investigación y pública	B3
	Participa de tutoría activa	Determina y formula el diseño metodológico	Ejecuta los pasos y actividades para la recolección de datos	Aplica las normas científicas para redactar resultados	
		Construye instrumentos de recolección de datos	Ejecuta el procesamiento estadístico de los datos recolectados	Ejecuta la discusión de los resultados	
		Diseña el plan de recolección de la información		Redacta las recomendaciones y limitaciones de la investigación	

Figura 4. Indicadores beta2 y beta3 en el plan curricular del programa evaluado

DISCUSIÓN

La demanda de capacitación ha generado un crecimiento vertiginoso de la oferta de estudios de posgrado en nuestro medio. En Perú, similar a lo reportado en Colombia, al inicio tuvo mayor desarrollo la especialización profesional (especialidades o subespecialidades) que la académica (maestrías y doctorados), con diferencias en calidad y exigencias ⁽¹⁰⁾. Actualmente, se hace imprescindible tener una maestría, sobre todo en puestos universitarios. La falta de evaluación y control ha generado programas con serias deficiencias, que se pretenden erradicar con la reforma universitaria emprendida en Perú desde el 2004 ⁽¹⁾.

Específicamente, la maestría en docencia universitaria en salud está dirigida a un grupo diverso de profesionales (médicos, enfermeras, obstetras, nutricionistas, odontólogos o tecnólogos médicos), lo que dificulta la uniformidad de criterios, pero a la vez enriquece el trabajo multidisciplinario ^(8,11). Esta situación es propia de las ciencias sociales y humanidades, pero en salud existe poca experiencia ⁽¹²⁾, aunque se han reportado buenos resultados en un programa cubano que por más de una década viene contribuyendo al desarrollo científico de la

esfera educativa en salud, con egresados de varios países de Latinoamérica ⁽¹³⁾.

El currículo, más que un listado secuencial de asignaturas, es un proceso que articula los contenidos, competencias, estrategias, metodología, evaluación y recursos para lograr un perfil profesional del egresado que respondan a las necesidades de la población, y debe ser constantemente analizado y actualizado ⁽⁸⁾.

La validez interna es fundamental para asegurar la congruencia en programas de educación universitaria, por lo que el método propuesto ayudaría a detectar deficiencias y corregir resultados al aplicar el principio fundamental de la evaluación: retroalimentación y mejora de los participantes ⁽⁵⁾; y no solo buscar la acreditación con enfoque de control, parámetros técnico-productivos y dirigidos a la parte económica ^(1,14).

Al comparar esta metodología con otras propuestas para evaluar competencias, observamos que la pirámide de Miller incluye cuatro niveles (saber, saber cómo, demostrar y hacer), pero no la valoración crítica o ética, ni la forma de comunicar estos conocimientos ⁽²⁾. Otro modelo de

evaluación, el de Kirkpatrick, considera cuatro niveles, de los cuales, el 2 y 3 (evaluación del aprendizaje y la conducta) se corresponden con los de Miller; mientras que el nivel 1 (satisfacción del usuario) correspondería a los indicadores alfa 3 del modelo aplicado en la presente investigación; y la evaluación de los resultados (nivel 4) ocurriría fuera del sistema educativo y correspondería a la validez externa del currículo ⁽⁴⁾.

Al revisar los núcleos de competencias aprobados en los Estados Unidos de Norteamérica por ACGME (Accreditation Council for Graduate Medical Education), que es el consejo acreditador de todos los programas de residencia y subespecialidad médica; observamos que el indicador alfa 1 se corresponde con el conocimiento médico, la práctica basada en el sistema y el aprendizaje; el alfa 2 con la habilidad de comunicación interpersonal; alfa 3, profesionalismo y alfa 4, atención y cuidado al paciente ^(15,16).

En España, para la residencia médica, se plantea el modelo de “ser médico/profesional” con criterios similares a los planteados en Norteamérica; este modelo luego se adopta para toda la Unión Europea ^(4,17). En Cuba y Chile también hay reportes que definen capacidades para la especialización médica en posgrado ^(18,19). Pero no se encontró reportes que evalúen competencias de programas de Maestría o Doctorado en ciencias de la salud.

En cuanto a la calificación de los sílabos, la mayoría obtuvo una puntuación aprobatoria, pero se detectaron deficiencias, sobre todo en las asignaturas del primer semestre. Las áreas con mayores problemas fueron procedimientos didácticos (estímulos), equipos y materiales (suficiencia) y bibliografía (actualidad, suficiencia y disponibilidad).

Para explicar las deficiencias que conciernen a bibliografía podemos mencionar la falta de capacitación en docencia universitaria, la baja producción científica y las escasas publicaciones de los profesores universitarios de nuestro país. Se reporta que 43,8 % de los docentes universitarios de asignaturas de investigación no presenta publicaciones en Google Scholar, y solo 16,4 % de los mismos ha publicado en Medline en los últimos dos años ⁽²⁰⁾. Esta brecha se estaría acortando con las diversas acciones tomadas en universidades peruanas.

El perfil profesional que plantea la Maestría muestra, al menos, un indicador alfa y un beta de los propuestos según el método de Castro-Pereyra ⁽⁶⁾, y que se expresan claramente en la propuesta publicada, a diferencia de varios programas, de pregrado y posgrado, donde el perfil profesional no se encuentra representado en el plan de estudios vigente ^(9,11).

En lo referente a la concordancia de los indicadores alfa (cualidades personales) y las competencias planteadas en el mapa curricular, se encuentra que los indicadores de conocimiento y aplicación (alfa 1 y alfa 4) están representados en todas las asignaturas de los cuatro semestres, lo que muestra una interrelación vertical y horizontal. Los indicadores de valoración y lo ético (alfa 3) faltan en dos asignaturas del primer y tercer semestre. Pero lo que más resalta es la ausencia de competencias relacionadas a la comunicación (indicador alfa 2) en todos las asignaturas del primer y tercer semestre, esto demuestra el predominio de la adquisición de conocimientos y la escasa importancia hacia la comunicación del conocimiento y publicación científica ^(6,9).

Respecto a los indicadores beta (requerimientos ocupacionales), tanto investigador (beta 3) como docente (beta 2), se encuentran presentes en los cuatro semestres del programa; sin embargo, se evidencia la falta de articulación entre asignaturas del semestre (interrelación vertical insuficiente). El indicador beta 4 (evaluador) se presenta en los dos últimos semestres y en pocas asignaturas. El indicador beta 1 (líder) solo se menciona en una asignatura del último semestre de la Maestría, lo que refleja también la falta de importancia que tienen estos requerimientos en el programa evaluado ^(6,9). Este hallazgo es similar al de una universidad cubana, que reportó una formación deficiente en habilidades científicas formativas en el currículo de pregrado ⁽²¹⁾.

Probablemente, las deficiencias encontradas se inicien desde la creación de programas como este, pues la capacitación en docencia y didáctica en el sector salud en el Perú no es la más adecuada y muchas veces se modifica o imita programas de otras áreas sin tener todos los elementos necesarios.

Se evaluó un solo programa de posgrado, sin embargo, es un modelo práctico que puede aplicarse a otros programas educativos, a pesar de tener escasa bibliografía respecto a este método de evaluación en ciencias de la salud. En cuanto a la lista de cotejo para calificar sílabos, no se conoce su validez ni confiabilidad y debe ser mejorada.

La evaluación curricular es un proceso necesario, complejo y todavía no concluido. Debe dejar su lugar teórico y de control para desarrollar un proceso de investigación participativa y colaborativa que mejore el proceso educativo.

La validez interna en solo una parte de la evaluación curricular, sin embargo es el inicio para mejorar la calidad de nuestros programas educativos. En este momento, se necesita vivir al ritmo de mundo globalizado, con

actualización constante del conocimiento, revisión de los programas de capacitación y estimular la difusión científica.

En conclusión, se presenta una metodología donde el perfil profesional evaluado está representado en el plan curricular, pero existen competencias desarticuladas en algunos semestres que deben mejorarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria. Modelo de calidad para la acreditación de programas de posgrado, modalidad presencial y estándares para maestrías y doctorados. Ministerio de Educación Perú. Lima; CONEAU: 2010. p. Disponible en: <http://www.minedu.gob.pe/DelInteres/xtras/download>.
2. Nolla-Domenjo M. La evaluación en educación médica. Principios básicos. Educ Med 2009;12(4):223-9.
3. Patel M. Changes to postgraduate medical education in the 21st century. Clin Med (Northfield Il). 2016;16(4):311-4.
4. Oriol Bosch A. La evaluación: el reto para la educación médica del siglo XXI y Bolonia. Educ Med. 2012;15(Supl 1):S7-9.
5. Rodríguez N. Perfil profesional: Elemento fundamental del plan curricular con calidad total. Invest Educ. 2010;14(25):183-90.
6. Castro Pereira M. Modelo de Evaluación Curricular centrado en la Investigación Educativa. Material Mimeografiado. [Tesis] Caracas: Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud; 1982.
7. Stenhouse L. Investigación y desarrollo del currículum. 5^o Ed. Madrid: Ediciones Morata. 2003: 299-311.
8. Risco de Domínguez G. Diseño e implementación de un currículo por competencias para la formación de médicos. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2014;31(3):572-81.
9. Gutierrez V. Diagnóstico curricular de la facultad de Enfermería de la Universidad Nacional de San Agustín y propuesta de perfil profesional. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana; 2014.
10. Jaramillo Salazar H. La formación de posgrado en Colombia: maestrías y doctorados. Rev CTS. 2009;13(5):131-55.
11. Paredes-Bodegas E. Análisis del Proceso de Acreditación del Residentado Médico en el Perú, 2003-2005. Rev Soc Peru Med Interna. 2007;20(2):69-82.
12. Salas Perea R. ¿El rediseño curricular sin evaluación curricular es científico? Educ Médica Super. 2016;30(2):1-6.
13. Borroto Cruz ER, Salas Perea RS, Hernández García L, Fernández Oliva B, Nolla Cao N. La formación de educadores en salud y la pertinencia de la Maestría en Educación Méd. Rev Médica Super. 2012;26(4):562-75.
14. Barrios Osuna I, Roque González R. Variables de calidad para una Guía de autoevaluación de programas de posgrado en ciencias médicas. Rev Cuba Educ Medica Super. 2010;24(3):300-6.
15. Kligler B, Koithan M, Maizes V, Hayes M, Schneider C, Lebensohn P, et al. Competency-based evaluation tools for integrative medicine training in family medicine residency: a pilot study. BMC Med Educ. 2007;7:1-11.
16. Carraccio C, Englander R, Gilhooly J, Mink R, Hofkosh D, Barone MA, et al. Building a Framework of Entrustable Professional Activities, Supported by Competencies and Milestones, to Bridge the Educational Continuum. Acad Med. 2017; 92(3):324-330.
17. Carreras J. Antecedentes, objetivos y contenidos de la Guía para la evaluación de competencias en medicina. Educ Med. 2012;15(Supl 1):S51-4.
18. Triviño X, Sirhan M, Moore P, Montero L. Experiencias en la implementación de un programa de formación en docencia para profesores de medicina en una universidad de Chile. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2014;31(3):417-23.
19. Blanco Aspiazú MA, Rodríguez Silva H, Moreno Rodríguez MA, Díaz Hernández L, Salas Perea RS, Del Pozo Jerez H, et al. Propuesta de competencias profesionales para el perfil del egresado en la especialidad de medicina interna en Cuba. Rev Haban Cienc Méd. 2015;14(6):823-38.
20. Pereyra-Elías R, Huaccho-Rojas JJ, Taype-Rondan A, Mejía CR, Mayta-Tristán P. Publicación y factores asociados en docentes universitarios de investigación científica de escuelas de medicina del Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2014;31(3):424-30.
21. González Capdevila O, González Franco M, Cobas Vilches ME. Las habilidades investigativas en el currículo de Medicina. Una valoración diagnóstica necesaria. Edumecentro. 2010;2(2):66-78.

Fuentes de financiamiento:

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

José Percy Amado Tineo

Dirección: Jr Belisario Florres 238 Dpto 301. Lince, Lima.

Teléfono: 2657420 - 990452547

Correo electrónico: jpamadot@gmail.com

Recibido: 11 de setiembre de 2018.

Evaluado: 09 de noviembre de 2018.

Aprobado: 16 de noviembre de 2018.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

José Percy Amado Tineo

Natalia Rodríguez del Solar

Teodoro Oscanoa

 <https://orcid.org/0000-0002-3286-4650>

 <https://orcid.org/0000-0001-9832-4027>

 <https://orcid.org/0000-0001-9379-4767>

Concentración de adiponectina posterior a reducción de masa corporal en un grupo de mujeres obesas premenopáusicas en Lima, Perú

Wilser Andrés García-Quispe¹; Dina Torres Gonzales^{2,5}; Carlos Patricio Padilla Rojas³; Frank Lizaraso-Soto²; Jorge Calderón Ticona⁴; José Solís Villanueva⁴; Mónica Yolanda Paredes Anaya*¹

RESUMEN

Objetivo: Investigar el cambio en la concentración de adiponectina circulante en plasma en 23 mujeres obesas premenopáusicas de la ciudad de Lima luego de la reducción de la masa corporal como resultado de un programa de actividad física aeróbica y una dieta baja en calorías.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico y cuasi-experimental con el grupo de mujeres obesas. Adicionalmente, 24 mujeres se consideraron como control o de referencia de la concentración de adiponectina y otros marcadores bioquímicos. La cuantificación de adiponectina se realizó mediante la prueba de ELISA. La concentración de glucosa en ayunas en sangre, colesterol, lipoproteína de alta densidad y triglicéridos fueron cuantificados mediante análisis clínicos de rutina.

Resultados: Antes del programa el grupo control mostró altos valores de adiponectina (mediana: 8,54 µg/mL; rango: 6,14 µg/mL a 13,49 µg/mL) en comparación con el grupo obesidad (mediana: 7,03 µg/mL, rango: 3;77 µg/mL a 17,23 µg/mL); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0.0563$). Luego de la finalización del programa se observó que el grupo obesidad presentó una reducción estadísticamente significativa del índice de masa corporal ($P = 5.98e-08$) y de la circunferencia abdominal ($P = 1.55e-08$) así como un incremento estadísticamente significativo de los niveles de adiponectina (mediana, 8.79 µg/mL; rango, 5.50 µg/mL a 19.37 µg/mL) ($P = 0.0127$).

Conclusiones: Basándonos en los resultados, concluimos que en mujeres obesas premenopáusicas la concentración de adiponectina se incrementa cuando la masa corporal se reduce como resultado de actividad física aeróbica y una dieta baja en calorías.

Palabras clave: Adiponectina; Actividad física; Índice de masa corporal; Programas de reducción de peso; Dieta reductora (Fuente: DeCS BIREME).

Adiponectin concentration after a body mass reduction in a group of premenopausal obese women living in Lima, Peru

ABSTRACT

Objective: To investigate the changes in the plasma-circulating adiponectin concentration in 23 premenopausal obese women living in Lima after a body mass reduction as a result of an aerobic physical activity program and a low-calorie diet.

Materials and methods: An analytical and quasi-experimental study was conducted in a group of obese women. In addition, another 24 women were considered as control or reference group for comparing their adiponectin concentration and other biochemical markers. The quantification of adiponectin was carried out using the ELISA test. Fasting blood glucose concentration, cholesterol, high-density lipoprotein and triglycerides levels were quantified by routine clinical analysis.

Results: Before beginning the program, the control group showed high adiponectin levels (median, 8.54 µg/mL; range, 6.14 µg/mL to 13.49 µg/mL) compared to the obesity group (median, 7.03 µg/mL; range, 3.77 µg/mL to 17.23 µg/mL). However, the difference was not statistically significant ($P = 0.0563$). Once the program was finished, the obesity group showed a statistically significant reduction in the body mass index ($P = 5.98e-08$) and abdominal circumference ($P = 1.55e-08$), and a statistically significant increase in the adiponectin levels (median, 8.79 µg/mL; range, 5.50 µg/mL to 19.37 µg/mL) ($P = 0.0127$).

Conclusions: Based on the results, we conclude that the adiponectin concentration in premenopausal obese women increases when the body mass is reduced as a result of aerobic physical activity and a low-calorie diet.

Keywords: Adiponectin; Exercise; Body mass index; Weight reduction programs; Diet, reducing (Source: MeSH NLM).

1. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Ciencias Biológicas, Laboratorio de Genética de Enfermedades Metabólicas. Lima, Perú.

2. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

3. Instituto Nacional de Salud Perú, Laboratorio de Biotecnología y Biología Molecular. Lima, Perú.

4. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Servicio de Endocrinología. Lima, Perú

5. Instituto Nacional Materno Perinatal, Departamento de Patología, Laboratorio de Citogenética. Lima, Perú.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad ha triplicado su prevalencia desde el año 1975, aunque es un cuadro prevenible ⁽¹⁾. La obesidad es el resultado una interacción compleja entre factores endocrinos, psicológicos, ambientales y genéticos ^(2,3) que se relacionan a una serie de cambios metabólicos con múltiples efectos que llevan al desarrollo de otras patologías como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular o cáncer ⁽⁴⁾. Esto, además del impacto emocional en los pacientes, supone un efecto directo en el gasto de salud pública ⁽⁵⁾ así como efectos indirectos en el ambiente ⁽⁶⁾.

Existen marcadores bioquímicos asociados con cambios metabólicos que ocurren durante el desarrollo de la obesidad, entre estos se encuentra la adiponectina, una adipocina secretada por el tejido adiposo. Esta proteína constituye entre 0,01 % y 0,05 % de todas las proteínas del plasma ^(7,8). En humanos el gen que codifica esta proteína es *adiponectin, C1Q and collagen domain containing (ADIPOQ)* localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q27.3). Desde el año 2000, diferentes estudios evidencian que los niveles altos de adiponectina se asocian con un buen estado de salud; sin embargo, este hecho no es constante entre las distintas investigaciones ⁽⁹⁻¹²⁾. Otros estudios, en animales y humanos, han demostrado la relación entre la concentración de adiponectina y una serie de cambios metabólicos y hormonales que incluyen obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, cáncer, e incluso, infecciones virales ^(9,13-18). A partir de esta evidencia, se ha sugerido que la desregulación de los niveles de adiponectina podría ser la causa del desarrollo de enfermedad cardiovascular o procesos inflamatorios ^(19,20). Así, la adiponectina se considera un biomarcador del estado de salud. De hecho, algunas investigaciones tienen como objetivo el estudio de la administración exógena de adiponectina y su efecto en el mejoramiento de la condición del paciente ^(9,21,22), no solo en enfermedades metabólicas, sino también en distrofia muscular de Duchenne ⁽²³⁾ o mal de Alzheimer ⁽²⁴⁾. Revisiones y metaanálisis recientes encuentran algunas discrepancias entre estudios con respecto al uso de adiponectina como un biomarcador de enfermedades metabólicas por lo que todavía se recomienda incrementar el número de investigaciones de modo que este aspecto pueda ser aclarado ^(7,13,19,25,26).

El objetivo de este estudio fue investigar el cambio en la concentración de adiponectina circulante en plasma en 23 mujeres premenopáusicas de la ciudad de Lima luego de la reducción de la masa corporal como resultado de un programa de reducción de peso, que incluyó una rutina de actividad física aeróbica y una dieta baja en calorías.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio analítico y cuasi-experimental (antes-después) para determinar el efecto de la reducción de masa corporal sobre la concentración de adiponectina en 23 mujeres premenopáusicas con diagnóstico de obesidad dado por el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (20 mujeres con $25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ y 3 mujeres con $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$). Las mujeres fueron informadas sobre la investigación y se les solicitó su participación. Adicionalmente, 24 mujeres no obesas ($\text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$) fueron consideradas como controles, únicamente para tener referencia de los valores normales de adiponectina y otros marcadores bioquímicos. Todas las participantes ingresaron al estudio luego de la firma del consentimiento informado.

Variables y mediciones

Por cada participante se tomaron dos muestras de sangre (5 mL) en tubos vacuotainer con EDTA como anticoagulante. En menos de una hora, una de las muestras fue transportada a 4 °C al laboratorio para su análisis. El plasma fue separado por centrifugación y almacenado a -80 °C hasta el momento de la cuantificación de adiponectina. La segunda muestra se usó para determinar la concentración de glucosa en ayunas, colesterol, lipoproteína de alta densidad, triglicéridos y microalbuminuria. Esta cuantificación se realizó mediante análisis clínicos de rutina realizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

La concentración de adiponectina en plasma determinó mediante ELISA con el kit Adiponectin Human ELISA (Número de catálogo: KHP0041), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Por cada muestra se realizaron tres réplicas. La concentración de adiponectina se estimó mediante el reemplazo del valor de absorbancia en la ecuación de regresión y la multiplicación por el factor de dilución. La media de las tres lecturas de absorbancia se usó como valor final.

Programa de reducción de masa corporal

La reducción de la masa corporal se llevó a cabo mediante una rutina de actividad física y una dieta baja en calorías. Este programa se aplicó para mujeres en el grupo de obesidad que participaron en el programa de actividad física aeróbica durante 10 semanas. Específicamente, las mujeres realizaron una sesión aeróbica de una hora, tres veces por semana, durante un período de 10 semanas. Cada sesión involucró calentamiento muscular (10 minutos), estiramiento muscular (10 minutos), ejercicios aeróbicos basados en caminatas rápidas (15 minutos con un incremento de 5 minutos por semana hasta alcanzar 30 minutos) y enfriamiento y ejercicios de estiramiento (10 minutos). Esta actividad fue supervisada por un terapeuta del Servicio de Terapia Física y Rehabilitación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

La dieta baja en calorías (aproximadamente 1200 kcal/día) fue diseñada por un nutricionista. Todas las participantes prepararon su comida (ayuno, desayuno, almuerzo, cena) de acuerdo con las indicaciones del nutricionista.

Análisis estadístico

Todas las variables numéricas fueron descritas con la media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo (Tabla 1). La prueba de Shapiro-Wilk se usó para evaluar la normalidad de la distribución de las variables. Los resultados de esta prueba se usaron como criterio para la elección de las pruebas estadísticas para la comparación entre los grupos control y obesidad (muestras independientes), así como para la comparación en el grupo obesidad antes y después del programa de actividad física y dieta (muestras apareadas). Los resultados de las pruebas estadísticas se describen con las diferencias entre los grupos y su respectivo intervalo de confianza del 95 % (indicado entre corchetes []) así como con el valor de probabilidad (P).

Para estudiar la correlación entre la concentración de adiponectina y todas las variables numéricas se elaboraron gráficos de dispersión acompañados de líneas suavizadas

de tendencia (*lowess, locally weighted regression and smoothing scatter-plots*). El coeficiente de correlación de Pearson (*r*) solo fue usado cuando las variables involucradas en la correlación seguían una distribución normal, de lo contrario se usó el coeficiente de Spearman (*rho*). Los intervalos de confianza de los coeficientes solo fueron calculados para los coeficientes de Pearson. Todos los gráficos y análisis estadísticos se elaboraron con el lenguaje de programación R versión 3.4.0⁽²⁷⁾ bajo el entorno gráfico RStudio versión 1.0.143⁽²⁸⁾.

Consideraciones éticas

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética para la Investigación de la Universidad de San Martín de Porres (Oficio N° 1128-CEI-FMH-USMP con fecha 06 de mayo de 2010). Las participantes ingresaron al estudio luego de la firma del consentimiento informado.

RESULTADOS

La descripción general de las variables evaluadas en ambos grupos (control y obesidad, antes del inicio del programa de reducción de masa corporal) se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los grupos control y obesidad iniciales

	Control		Obesidad	
	Media (SD)	Mediana (min,max)	Media (SD)	Mediana (min,max)
Edad (años)	42,8 (5,3)	42,5 (35,50)	43,1 (6,5)	43 (35, 56)
Peso (kg)	57,0 (5,6)	55,0 (48, 66)	85,2 (15,0)	87,9 (56,117)
Altura (m)	1,58 (0,05)	1,58 (1,48, 1,69)	1,57 (0,08)	1,55 (1,40, 1,71)
IMC (kg/m ²)	22,8 (1,4)	22,8 (20,4, 25,0)	34,7 (5,5)	34,1 (25,6, 48,9)
CA (cm)	80,9 (4,0)	81,5 (70, 88)	106,5 (10,6)	109,0 (90, 125)
Glucosa (mg/dl)	84,8 (12,6)	84,5 (61, 110)	94,7 (13,2)	93,0 (74, 130)
Colesterol (mg/dl)	202,9 (43,5)	204 (139, 314)	204,7 (37,4)	206 (128, 284)
HDL (mg/dl)	50,8 (15,6)	46,5 (24, 93)	45,3 (11,3)	44,0 (29, 66)
TG (mg/dl)	137,3 (73,6)	121,5 (45, 324)	143,1 (47-3)	139,0 (77, 274)
MA (mg/dl)	9,7 (17,6)	5,2 (0,39 , 81,8)	18,0 (29,3)	6,1 (0,28 , 119,2)
ADP (µg/mL)	8,7 (1,89)	8,5 (6,15, 13,49)	7,8 (3,27)	7,03 (3,77, 17,23)

IMC: Índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; MA: microalbuminuria; ADP: adiponectina.

^a Valores antes del programa de actividad física y dieta.

SD: desviación estándar; min: mínimo; max: máximo.

Con respecto a la concentración de adiponectina, en el grupo control la mediana fue 8,54 µg/mL mientras que en el grupo obesidad (antes del programa) la mediana fue 7,03 µg/mL. Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa (Wilcoxon rank sum test,

diferencia: 1.35 [-0.03 a 2.68], P = 0.0563). Asimismo, en contraste con el grupo control, el grupo obesidad presentó una mayor dispersión de los valores de concentración de adiponectina (Figura 1d).

En el grupo obesidad la concentración de glucosa fue el único marcador bioquímico que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos (Welch t-test, diferencia: 9,99 mg/dL [2,41 mg/dL a 17,57 mg/dL], $P = 0.011$) como se observa en la figura 1a.

El grupo control mostró bajos valores de IMC y CA en comparación con el grupo obesidad (Figura 1b y 1c). Además, aunque el grupo obesidad mostró una reducción estadísticamente significativa del IMC y CA después del programa, estos valores todavía son altos en comparación

con el grupo control (Figura 1b y 1c).

La concentración de adiponectina en el grupo obesidad antes y después del programa mostró un aumento estadísticamente significativo (Wilcoxon signed rank test, diferencia: 1,82 [0,38 a 3,40], $P = 0,0127$). Solo cinco mujeres mostraron una reducción en la concentración de adiponectina después del programa (Figura 1d). En la misma figura, se puede observar que la mediana después del programa es similar a la mediana en el grupo de control.

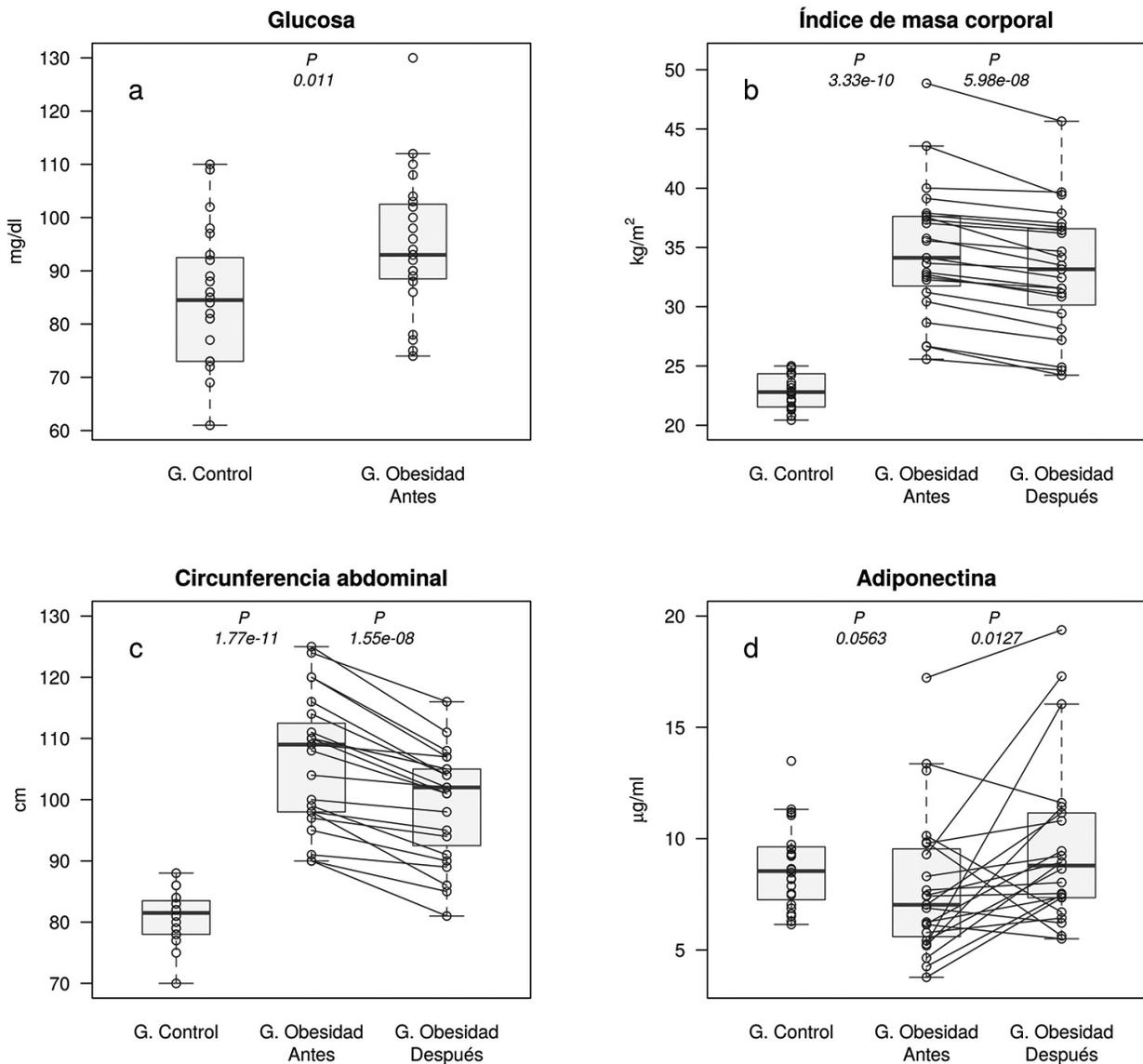


Figura 1. Comparación de concentración de glucosa, marcadores de obesidad y concentración de adiponectina entre grupos. (a) Concentración de glucosa entre grupos (Welch t-test, diferencia: 9,99 mg/dL [2,41 mg/dL to 17,57 mg/dL], $P = 0.011$). (b) Índice de masa corporal en el grupo control versus el grupo obesidad antes del programa (Welch t-test, diferencia: 11,86 kg/m² [9,42 kg/m² to 14,31 kg/m²], $P = 333e-10$). Las líneas muestran el cambio en el índice de masa corporal antes y después del programa (Paired t-test,

diferencia: 1,61 kg/m² [1,19 kg/m² a 2,03 kg/m²], $P = 5.98e-08$). (c) Circunferencia abdominal en los grupos control y obesidad antes del programa (Welch t-test, diferencia: 25,56 cm [20.71 cm to 30.41 cm], $P = 1.77e-11$). Las líneas muestran el cambio en la circunferencia abdominal antes y después del programa (Paired t-test, diferencia: 7,04 cm [5,36 cm to 8,73 cm], $P = 1.554e-08$). (d) Concentración de adiponectina entre los grupos control y obesidad antes del programa (Wilcoxon rank sum test, diferencia: 1,35 [-0,03 to 2,68], $P = 0.0563$). Las líneas muestran el cambio en los niveles de adiponectina antes y después del programa (Wilcoxon signed rank test, diferencia: 1,82 [0.38 to 3.40], $P = 0.0127$).

Solo se encontró una correlación inversa y estadísticamente significativa entre las concentraciones de adiponectina y glucosa en el grupo control ($r = -0.42$ [-0.70 a -0.02], $P = 0.0409$). En el grupo obesidad no se observó ninguna correlación estadísticamente significativa que involucre la concentración de adiponectina antes o después del programa.

DISCUSIÓN

El presente estudio evalúa el cambio en la concentración de adiponectina en mujeres obesas pre-menopáusicas luego de un programa de reducción de masa corporal que involucra actividad física aeróbica y una dieta baja en calorías. Dentro de las variables bioquímicas evaluadas era esperado encontrar a la glucosa como biomarcador de obesidad debido a que esta enfermedad también se encuentra relacionada con el desarrollo de diabetes tipo 2 ⁽²⁹⁾. La adiponectina, que constituye el 0,01 % al 0,05 % de todas las proteínas circulantes en plasma ^(7,8), existe como monómero, trímero de bajo peso molecular (LMW), hexámero de mediano peso molecular (MMW) y como multímero de alto peso molecular (HMW) que comprende al menos 18 monómeros ^(26,30,31). Sin embargo, parece que la combinación de HMW y MMW es la más relevante en la respuesta inflamatoria ya que esta combinación incrementa la liberación de interleucina-6, interleucina-8 y la metaloproteínasa MMP-3 ⁽³²⁾. Son varios los estudios que reportan asociación entre los niveles de adiponectina y diferentes enfermedades como enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, algunos tipos de cánceres e infecciones virales, sin embargo, todavía existe un debate abierto en este tema por lo que es necesario llevar a cabo más estudios ^(7,14,17,18,33-37).

El rango normal de concentración de adiponectina está entre 1,9 µg/mL a 17 µg/mL o entre 2 µg/mL a 20 µg/mL en individuos no obesos ^(7,12). Algunos autores reportan un rango más amplio (3 µg/ml a 30 µg/ml) ^(9,14). Existen diferencias en los niveles de adiponectina entre personas obesas y no obesas. Por ejemplo, en individuos obesos se ha observado que la concentración de adiponectina es menor en comparación con individuos no obesos (3,7 µg/ml en promedio) ⁽¹²⁾. En nuestro estudio, los niveles de adiponectina encontrados en el grupo control (mediana = 8,54 µg/mL) concuerdan con el rango reportado por los estudios anteriormente mencionados. Además, las mujeres obesas mostraron niveles más bajos de adiponectina (mediana = 7,03 µg/mL). Aunque no encontramos

diferencias estadísticamente significativas para los niveles de adiponectina entre estos dos grupos, es importante notar que hay una menor dispersión de estos valores en el grupo control con respecto al grupo obesidad (Figura 1d). Es necesario llevar a cabo mayor investigación para conocer la razón de esta diferencia en la dispersión pero creemos que esto se encuentra relacionado a los diferentes factores vinculados con el desarrollo de la obesidad, tanto aspectos ambientales como socio-económicos ⁽³³⁾, que no se han considerado en esta investigación.

A la fecha, la búsqueda de literatura en PubMed con los términos “adiponectin AND Peruvian” permite encontrar un único estudio con individuos peruanos con respecto a adiponectina y otras citocinas y su relación con periodontitis crónica ⁽³⁸⁾. Aunque el estudio reporta diferencias en los niveles de adiponectina en individuos obesos con respecto a individuos con peso normal, sorprendentemente los niveles altos de adiponectina se encuentran en el grupo de individuos obesos (media = 17,5 µg/mL; SD=11,0 µg/mL), en comparación con los individuos no obesos (media=7,2 µg/mL; SD=5,8 µg/mL). Como se ha mencionado anteriormente, creemos que otras variables, no evaluadas en nuestro estudio, así como en el de Mendoza-Azpur et al. ⁽³⁸⁾, tales como el estado socioeconómico, el lugar de residencia (área urbana o rural) o contaminantes ambientales podrían ser importantes factores de confusión que podrían explicar estas diferencias ⁽³³⁾.

La fuerza de la correlación inversa entre la concentración de adiponectina y el índice de masa corporal y/o la circunferencia abdominal varía entre las poblaciones estudiadas; por ejemplo, Arita et al. ⁽¹²⁾ encuentran una correlación “fuerte” entre la concentración de adiponectina y el IMC ($r = -0.66$ en hombres y $r = -0.48$, en mujeres) mientras que Volp et al. ⁽¹⁰⁾ reportan una fuerza de correlación mucho menor entre las mismas variables, aunque para hombres y mujeres juntos ($r = -0.178$). También Okauchi et al. ⁽¹¹⁾ encuentran una correlación inversa con el cambio de adiponectina (Δ adiponectina) y el cambio en el IMC (Δ IMC) por sexo ($r = -0.256$ y $r = -0.223$, en hombres y mujeres, respectivamente). En nuestra investigación, para el grupo control, la única correlación inversa estadísticamente significativa se encontró entre la concentración de adiponectina y la concentración de glucosa ($r = -0.42$, $P = 0.0409$), no obstante, ya que el IC 95 % del coeficiente de correlación (r) correlación es muy amplio y con un límite superior de -0.02, sugerimos tomar estos resultados con cautela.

En este contexto, creemos que es importante subrayar que, aunque los coeficientes de correlación son útiles para describir la fuerza de las relaciones lineales entre variables numéricas, la descripción “estadísticamente significativa” no supone una relevancia clínica de esta relación, de hecho, valores cercanos a cero (-0.3 a 0.3) pueden ser considerados como insignificantes⁽³⁸⁾.

Por otro lado, en el grupo obesidad no encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre la concentración de adiponectina y el IMC o la circunferencia abdominal. Sin embargo, en este grupo sí encontramos un incremento en los niveles de adiponectina luego del programa (Figura 1d). Independientemente de estas diferencias estadísticamente significativas, es importante notar que el incremento encontrado (1.82) podría ser de baja relevancia considerando que el límite inferior del intervalo de confianza es cercano a cero (0.38). Desafortunadamente, nuestra investigación no ha podido abarcar otros parámetros clínicos que podrían dilucidar la relevancia clínica de esta diferencia. No obstante, la información presentada en esta investigación se suma a los esfuerzos que se realizan para determinar el papel de la adiponectina como biomarcador de cambios metabólicos asociados al desarrollo de obesidad.

En función de nuestros resultados, concluimos que la concentración de adiponectina incrementa cuando la masa corporal se reduce como consecuencia de actividad física aeróbica y dieta baja en calorías en mujeres premenopáusicas.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las personas que decidieron participar en esta investigación. A Patricia Woll Tosso y Julia Sidorova por la revisión y sugerencias en la redacción. Al personal técnico del Servicio de Endocrinología y del Servicio de Terapia Física y Rehabilitación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Contribuciones

WAGQ analizó los datos y redactó el manuscrito. DTG y CPPR llevaron a cabo todos los experimentos. FAOLS revisó el proyecto y participó en la solicitud de financiamiento. JSV y JCT captaron y diagnosticaron a todas las participantes. MYPA desarrolló el concepto y diseño el proyecto. Lideró el proyecto, analizó los datos y revisó el manuscrito en su versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Obesidad y Sobrepeso [Internet]; 2019. Disponible en: [HYPERLINK "http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight"](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)

- www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, Uemura M, Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *J Clin Med*. 2019 Feb; 8(2):E201.
3. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Dec; 45(4):571-9.
4. Nimptsch K, Pischon T. Obesity Biomarkers, Metabolism and Risk of Cancer: An Epidemiological Perspective. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 208:199-217.
5. Gandjour A. Cost-effectiveness of preventing weight gain and obesity: what we know and what we need to know. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Jun; 12(3):297-305.
6. Serafini M, Toti E. Unsustainability of Obesity: Metabolic Food Waste. *Front Nutr*. 2016 Oct; 3:40.
7. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012 Sep; 55(9):2319-26.
8. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin—a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May; 8(3):264-80.
9. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011 Apr; 15(2):221.
10. Volp AC, Barbosa KB, Bressan J. Triacylglycerols and body fat mass are possible independent predictors of C3 in apparently healthy young Brazilian adults. *Nutrition*. 2012; 28(5):544-50.
11. Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Ogawa T, Ryo M, et al. Changes in serum adiponectin concentrations correlate with changes in BMI, waist circumference, and estimated visceral fat area in middle-aged general population. *Diabetes Care*. 2009 Oct; 32(10):e122.
12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr; 257(1):79-83.
13. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Aug; 28(4):347-54.
14. Liu D, Li S, Li Z. Adiponectin: A biomarker for chronic hepatitis C?. *Cytokine*. 2017 Jan; 89:27-33.
15. Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2017 Oct; 70(4):329-34.
16. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology*. 2017 Jul; 158(7):2022-34.
17. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipocytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016 Nov; 7(15):2346-59.
18. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016 Apr; 8(2):93-100.
19. Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadou C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2017 Nov; 174(22):4007-20.
20. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med*. 1999 Feb; 38(2):202-6.

21. Fang CL, Huang LH, Tsai HY, Chang HI. Dermal Lipogenesis Inhibits Adiponectin Production in Human Dermal Fibroblasts while Exogenous Adiponectin Administration Prevents against UVA-Induced Dermal Matrix Degradation in Human Skin. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul; 17(7):E1129.
22. Salman B, Yilmaz TU, Tezcaner T, Demir EO, Pasaoglu OT. Exogenous recombinant adiponectin improves survival in experimental abdominal sepsis. *Balkan Med J.* 2014 Sep; 31(3):244-8.
23. Abou-Samra M, Boursereau R, Lecompte S, Noel L, Brichard SM. Potential Therapeutic Action of Adiponectin in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Pathol.* 2017 Jul; 187(7):1577-85.
24. Ng RC, Chan KH. Potential Neuroprotective Effects of Adiponectin in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar; 18(3):E592.
25. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. *Curr Obes Rep.* 2017 Jun; 6(2):195-203.
26. Francisco C, Neves JS, Falcao-Pires I, Leite-Moreira A. Can Adiponectin Help us to Target Diastolic Dysfunction?. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Dec; 30(6):635-44.
27. R Core Team. A language and environment for statistical computing [Internet]; 2018. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
28. R Studio Team. Integrated Development for R [Internet]; 2015. Disponible en: <http://www.rstudio.com/>
29. Abranches MV, Oliveira FCE, Conceicao LL, Peluzio MD. Obesity and diabetes: the link between adipose tissue dysfunction and glucose homeostasis. *Nutr Res Rev.* 2015 Dec; 28(2):121-32.
30. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:534320.
31. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol.* 2012 Feb; 165(3):574-90.
32. Kontny E, Janicka I, Skalska U, Maslinski W. The effect of multimeric adiponectin isoforms and leptin on the function of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Scand J Rheumatol.* 2015; 44(5):363-8.
33. Ford ND, Patel SA, Narayan KM. Obesity in Low-and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annu Rev Public Health.* 2017 Mar; 38:145-64.
34. Goto A, Noda M, Goto M, Yasuda K, Mizoue T, Yamaji T, et al. Plasma adiponectin levels, ADIPOQ variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 May; 127:254-64.
35. Ntzouvani A, Fragopoulou E, Panagiotakos D, Pitsavos C, Antonopoulou S. Reduced circulating adiponectin levels are associated with the metabolic syndrome independently of obesity, lipid indices and serum insulin levels: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2016; 15(1):140.
36. Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil.* 2014 Apr; 10(2):54-9.
37. Hebbard L, Ranscht B. Multifaceted roles of adiponectin in cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 28(1):59-69.
38. Mendoza-Azpur G, Castro C, Pena L, Guerrero ME, De La Rosa M, Mendes C, et al. Adiponectin, leptin and TNF- α serum levels in obese and normal weight Peruvian adults with and without chronic periodontitis. *J Clin Exp Dent.* 2015 Jul; 7(3):e380-6.
39. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012 Sep; 24(3):69-71.

Fuentes de financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Proyecto Contrato N° 125-2010-CONCYTEC-OAJ y la Universidad de San Martín de Porres (USMP).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Mónica Yolanda Paredes Anaya
Dirección: Laboratorio de Genética de Enfermedades Metabólicas (N° 115), Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Ciudad Universitaria, Lima 1, Perú.
Teléfono: +51 619 7000
Correo electrónico: mparedesa1@unmsm.edu.pe

Recibido: 02 de abril de 2019
Evaluado: 08 de abril de 2019
Aprobado: 31 de mayo de 2019

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Wilser Andrés García-Quispes  <https://orcid.org/0000-0001-6628-2985>
Dina Torres Gonzales  <https://orcid.org/0000-0003-2142-7575>
Carlos Patricio Padilla Rojas  <https://orcid.org/0000-0002-0562-0431>
Frank Lizaraso-Soto  <https://orcid.org/0000-0001-9993-9998>
Mónica Yolanda Paredes Anaya  <https://orcid.org/0000-0002-9038-2270>

Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis

Joel de León* ¹, Arturo Pareja ¹

RESUMEN

El desarrollo tecnológico de las últimas dos décadas aplicado a la investigación científica preclínica y clínica, ha permitido expandir significativamente los conocimientos acerca de la biología de las células neoplásicas. La caracterización de las alteraciones genéticas y epigenéticas que sustentan la carcinogénesis, la subclasificación molecular de los tumores, la comprensión de las interacciones que establecen las células neoplásicas con otras poblaciones celulares en el microambiente tumoral, así como la descripción de las bases moleculares que permiten explicar la influencia de factores como ejercicio, la dieta y la composición de la microbiota en la progresión tumoral, han contribuido a sustentar la relevancia del tratamiento de precisión en cáncer. Este trabajo revisa los llamados *sellos del cáncer* y sus *calidades habilitantes*, o sea, aquellas propiedades inherentes a las células neoplásicas que le permiten evadir los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que controlan la carcinogénesis. Con este trabajo damos continuidad a la serie sobre inmunología del cáncer que iniciamos con la presentación de las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral y que, finalmente, abordará la manipulación de la relación entre el sistema inmune y las neoplasias como estrategia de terapia para el cáncer.

Palabras clave: Carcinogénesis; Microambiente tumoral; Proteínas oncogénicas (Fuente: DeCS BIREME).

Cancer immunology II: molecular and cellular bases of carcinogenesis

ABSTRACT

Technological advances applied to preclinical and clinical scientific research have significantly enabled the broadening of knowledge regarding neoplastic cells biology in the last two decades. The characterization of genetic and epigenetic alterations which are involved in carcinogenesis; the molecular subclassification of tumors; the understanding of normal and neoplastic cells interactions in the tumor microenvironment; and the description of molecular bases that explain the influence of factors such as exercise, diet and microbiota composition on cancer progression have contributed to support the importance of precision medicine in cancer. The present research reviews the so-called “hallmarks of cancer” and their “enabling characteristics”, i.e. those properties inherent to cancer cells that allow to evade intrinsic and extrinsic mechanisms of carcinogenesis control. This paper is a follow-up review of studies on cancer immunology that started with the presentation of the molecular and cellular bases of the anti-tumoral immune response, and will eventually focus on the manipulation of the relationship between the immune system and malignancies as a cancer treatment strategy.

Keywords: Carcinogenesis; Tumor microenvironment; Oncogene proteins (Source: MeSH NLM).

1. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Centro de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima, Perú.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Bajo el término cáncer se agrupan más de 100 enfermedades que tienen en común la proliferación descontrolada de células, que se multiplican de manera autónoma y adquieren la capacidad de invadir otros tejidos. La carcinogénesis es causada por alteraciones genéticas y epigenéticas que alteran la integridad del genoma, y que le permiten a la célula transformada violentar mecanismos como la senescencia celular, la apoptosis, el control de la proliferación, la estabilidad de la matriz extracelular, la dependencia de señales tróficas específicas del tejido y la vigilancia mediada por los mecanismos efectores del sistema inmune ⁽¹⁾.

Según el informe más reciente de Observatorio Global del Cáncer, más de 18 millones de nuevos casos de cáncer han sido diagnosticados el último año, mientras que la mortalidad anual se acerca a 10 millones de personas ⁽²⁾. En los Estados Unidos, la probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer a lo largo de la vida es de 50 % para los hombres y de 30 % para las mujeres ⁽³⁾. El cáncer de pulmón lidera las listas de incidencia y mortalidad globales. La segunda posición en incidencia y mortalidad la ocupan el cáncer de mama y el cáncer colorectal, respectivamente ⁽²⁾. La incidencia del cáncer se incrementa en los adultos mayores, hecho al que contribuye la senescencia del sistema inmune. Esta condición afecta la vigilancia inmunológica al cáncer y favorece una inflamación sistémica crónica ⁽⁴⁾. De mantenerse el ritmo actual de envejecimiento poblacional, causado por el aumento de

la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad, en el 2050 una de cada 5 personas tendrá 60 años o más ⁽⁵⁾. Lo anterior es uno de los factores por los que se estima que en unos 30 años la incidencia de cáncer superará los 29 millones de personas ⁽²⁾.

En el año 2000, los investigadores Hanahan y Weinberg propusieron agrupar, bajo el término sellos del cáncer, seis características de las células neoplásicas que aseguran la progresión tumoral, en interacción con el microambiente tumoral. En ese trabajo de revisión, aparecido en la revista *Cell* ⁽⁶⁾, los autores consideraron que los sellos del cáncer incluyen señales proliferativas constitutivas, potencial replicativo sostenido, inhibición de señales antiproliferativas, resistencia a la apoptosis, inducción de neoangiogénesis y capacidad metastásica (Figura 1a). Adicionalmente, los autores otorgaron la categoría de *calidad habilitante* a la inestabilidad genética, como característica imprescindible para que se instauren los sellos del cáncer. Sin embargo, una actualización del tema publicada por los mismos autores en 2011 ⁽⁷⁾, incrementó a ocho los sellos del cáncer, al incluir la reprogramación metabólica y la evasión a la vigilancia del sistema inmune, tal como se muestra en la figura 1b. Asimismo, la inflamación crónica se incluyó junto a la inestabilidad genética como *calidad habilitante* ⁽⁷⁾ (Figura 1b). Estas consideraciones reflejan la acumulación de evidencias acerca de la influencia del sistema inmune sobre la progresión tumoral, tema que guía la línea conceptual de esta serie de trabajos de revisión que presentamos.

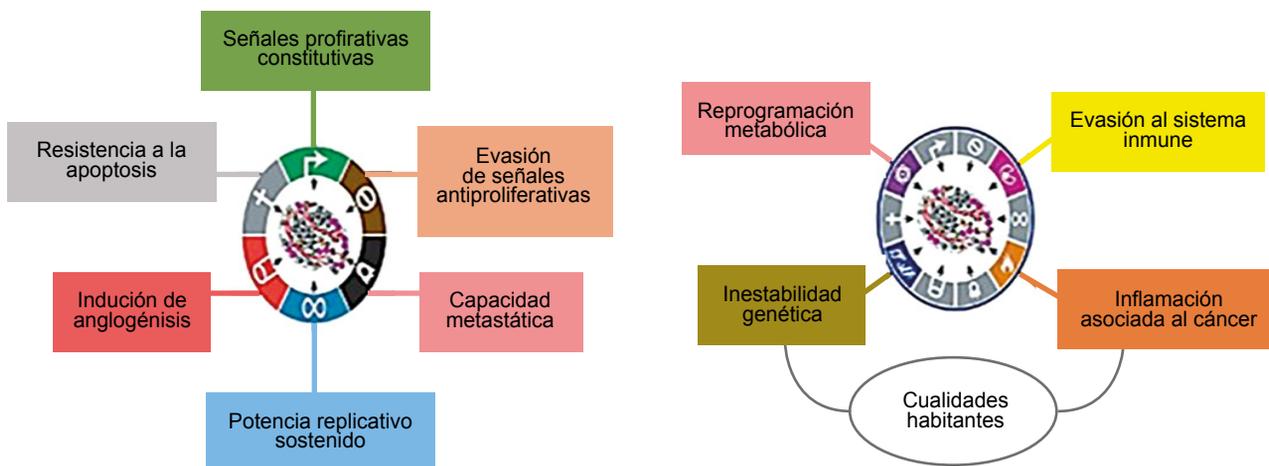


Figura 1. Sellos y cualidades habilitantes del cáncer. Modificado a partir de los artículos *Hallmarks of cancer* (a) y *Hallmarks of cancer: next generation* (b); (Hanahan & Weinberg, *Cell*. 2000; 100(1):57-70; 2011; 144(5):646-74). Cada sello del cáncer se representa con símbolos enmarcados en el círculo del panel (a), que se repiten en el panel (b). El dibujo en el centro de la circunferencia representa al microambiente tumoral.

Este trabajo describirá los fundamentos moleculares y celulares de los *sellos del cáncer*, excepto los relacionados con la evasión a la vigilancia del sistema inmune que quedará pendiente para el último capítulo de esta serie de revisiones. Adicionalmente, se tratarán las *cualidades habitantes* de la carcinogénesis y la contribución de los componentes del microambiente tumoral a la evolución somática de los tumores. Esta revisión hará mención a algunas de las alternativas terapéuticas, que se han registrado o están en estudio, diseñadas para regular las vías oncogénicas relacionadas con los diferentes *sellos del cáncer*.

Microambiente tumoral

La progresión tumoral no puede analizarse sin considerar el microambiente donde se desarrolla ⁽⁸⁾. Las alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la transformación neoplásica no solo establecen señales intracelulares

constitutivas y redundantes que confieren a la célula transformada la capacidad de evadir los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que controlan la oncogénesis, sino que, además, influyen en otras poblaciones celulares que integran el microambiente tumoral. De esta manera, las células neoplásicas no solo interactúan entre sí para resistir y adaptarse a las presiones locales y sistémicas (ej. disponibilidad de oxígeno, nutrientes, influencia de factores de crecimiento, hormonas, limitaciones de espacio), sino que modifican la función de las células normales presentes en el contexto del tumor ^(7,8). Entre estas células se incluyen las endoteliales, los pericitos, los fibroblastos asociados a tumor, los adipocitos, células madre y las poblaciones leucocitarias (Figura 2). Estas últimas componen el llamado inmunocontexto tumoral, del que se ha demostrado su valor pronóstico y predictivo, y que será tratado con más detalle en el tercer y último manuscrito de esta serie.

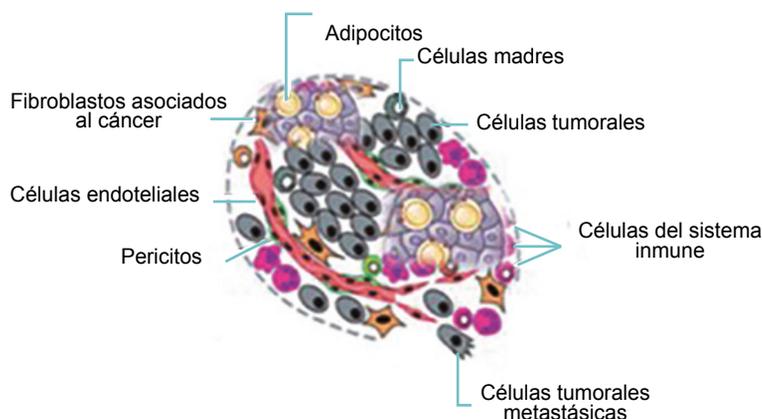


Figura 2. Componentes celulares del microambiente tumoral. Modificado a partir del artículo *Hallmarks of cancer: next generation* (Hanahan & Weinberg, *Cell*. 2011; 144(5): 646-74)

Las neoplasias no son entes inertes. En ellas ocurre un proceso de evolución clonal guiado por las presiones selectivas que se producen en el microambiente tumoral, a lo que se suman el genotipo y estilo de vida del paciente ⁽⁹⁾. Esta evolución clonal está favorecida por la inestabilidad genética de las células neoplásicas, lo que provoca la aparición de ecosistemas tumorales guiados por clones con diferente expresión de antígenos ⁽⁹⁾. La expresión diferencial de antígenos complica la caracterización molecular del tumor y limita el éxito de terapias dirigidas contra blancos moleculares ⁽¹⁰⁾. Al tener en cuenta la relación simbiótica que se establece entre las células neoplásicas y el resto de las células del microambiente, la evolución clonal del tumor trae aparejada la evolución

en la composición celular y molecular del microambiente tumoral ⁽⁷⁻⁹⁾.

La heterogeneidad del microambiente tumoral dificulta (y personaliza) la adecuada caracterización de los tumores. Lo anterior es imprescindible si se considera el valor pronóstico y predictivo del microambiente ⁽¹¹⁻¹³⁾. Sin embargo, esta heterogeneidad abrió las puertas a estrategias de terapia que no están diseñadas para destruir de manera directa las células tumorales, sino que buscan alterar el equilibrio entre las células neoplásicas y su microambiente. En este sentido, la alteración de la matriz extracelular ⁽¹⁴⁾, la inhibición de la neoangiogénesis ⁽¹⁵⁾, la inhibición de la actividad de células madre mesenquimales

⁽¹⁶⁾ y la inmunoterapia del cáncer ⁽¹⁷⁾ son claros ejemplos de terapias antitumorales que no apuntan directamente a las células neoplásicas.

Sellos del cáncer

1. Señales proliferativas constitutivas: oncoproteínas

La carcinogénesis condiciona que las células adquieran la capacidad de proliferar independientemente de las señales que regulan la activación del ciclo celular. En general, aquellas proteínas que estimulan el ciclo celular se denominan oncoproteínas, codificadas por proto-oncogenes ^(6,7). La ocurrencia de traslocaciones genéticas, mutaciones puntuales o amplificaciones en la secuencia de los proto-oncogenes conduce a la transcripción y traducción de oncoproteínas con actividad constitutiva, independiente de ligando ⁽¹⁸⁾. Los receptores de factores de crecimiento y las moléculas que transducen la señal de estos al núcleo celular actúan como oncoproteínas ⁽¹⁹⁾. En muchos casos, estas moléculas tienen actividad tirosina-quinasa, cuya activación constitutiva estimula la división celular ⁽²⁰⁾.

Entre las oncoproteínas con mayor relevancia para la progresión de diversos tipos de tumores se incluyen Src ⁽²¹⁾; Abl ⁽²²⁾; c-Kit ⁽²³⁾; c-Myc ⁽²⁴⁾; intermediarios de señalización de la ruta de quinasas activadas por mitógenos (MAPK, del inglés *Mitogen- Activated Protein Kinases*) como RAS y RAF ⁽²⁵⁾; PI3K ⁽²⁶⁾. Diversas estrategias terapéuticas se basan en inhibir la actividad de estas oncoproteínas para tratar el cáncer, especialmente los inhibidores de actividad tirosina-quinasa (TKI, del inglés *Tyrosine Kinase Inhibitor*) ⁽²⁷⁾. Debido a que la evolución somática de los tumores y la propia presión selectiva del tratamiento antineoplásico producen la aparición de resistencia secuencial a los tratamientos con TKI ⁽²⁷⁾, se han desarrollado varias generaciones de estos inhibidores registrados para el uso en segunda y tercera línea de tratamiento, o en combinación con otras alternativas terapéuticas ⁽²⁸⁾.

Mención aparte merece la familia de receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER, del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor*). Esta familia de oncoproteínas está relacionada con la progresión de una gran variedad de tumores, que incluyen los de cabeza y cuello, glioblastoma, colon, mama y pulmón ⁽²⁹⁾. Las moléculas HER1, HER2, HER3 y Her4 forman esta familia, aunque la única que reconoce al Factor de Crecimiento Epidérmico es HER1 ⁽²⁹⁾. En el caso de HER2 no tiene descrito un ligando ⁽³⁰⁾, mientras que Her3 y Her4 reconocen diferentes tipos de neuregulinas ⁽³¹⁾. Estos receptores tienen actividad tirosina-quinasa, la que se activa a partir de la homo o hetero-dimerización de los mismos ⁽²⁹⁾. La sobreexpresión de estos receptores o su activación constitutiva como consecuencia de mutaciones, estimula la proliferación y supervivencia celular ⁽²⁹⁾.

Debido a la relevancia en el cáncer de la familia HER, se han registrado diversas estrategias terapéuticas basadas en la inhibición de sus miembros, que incluyen TKI ⁽³²⁾, anticuerpos monoclonales ⁽³³⁻³⁵⁾ e inmunoterapias ⁽³⁶⁻³⁷⁾.

2. Evasión de señales antiproliferativas: proteínas supresoras de tumores

A diferencia de las oncoproteínas, los llamados genes supresores de tumores codifican proteínas cuya inhibición favorece la progresión tumoral. Las mutaciones deletéreas o la inhibición parcial o total de la expresión de estas moléculas estimulan la proliferación celular, al reducir la efectividad de los puntos de control que regulan el ciclo celular, de las vías de retroalimentación negativa de las cascadas de señalización celular y de los mecanismos de reparación del ácido desoxiribonucleico (ADN) ^(6,7).

Entre las proteínas relacionadas con el control del ciclo celular, las más reconocidas vinculadas a la progresión tumoral son p53 ⁽³⁸⁾, proteína de retinoblastoma ⁽³⁹⁾ y Lkb1⁽⁴⁰⁾. La proteína p53, relevante en la evaluación de la fidelidad de la replicación del ADN y la disponibilidad energética para la progresión del ciclo celular, está mutada o ausente en alrededor del 50 % de los tumores. En base a su actividad se pueden iniciar los mecanismos de reparación del ADN, y la inducción de apoptosis o senescencia celular, de acuerdo a las condiciones en las que transcurre la mitosis ^(38, 41). En consecuencia, la inhibición de la actividad de p53 deja libre la progresión del ciclo celular y favorece la acumulación de mutaciones. Lo anterior contribuye a la evolución somática de los tumores, con la consecuente evasión de los mecanismos que controlan la carcinogénesis y la adaptación de las células neoplásicas al microambiente donde se desarrollan ^(8,9).

La actividad alterada o la expresión de la proteína PTEN en tumores es un ejemplo significativo de daño en las vías de retroalimentación negativa, ya que tiene actividad fosfatasa sobre la proteína Akt y, por tanto, inhibe la cascada oncogénica PI3K-Akt ⁽⁴²⁾. Al igual que p53, esta proteína también participa en la regulación del metabolismo energético ⁽⁴³⁾.

3. Potencial replicativo sostenido: telómeros y telomerasas

El acortamiento de los telómeros es un evento que se produce como consecuencia de la replicación y diferenciación celular ⁽⁴⁴⁾. Los telómeros se mantienen estables por la acción de la telomerasa. Esta enzima es una transcriptasa inversa que emplea una secuencia molde de entre 9 a 28 ribonucleótidos para adicionar desoxirribonucleótidos a los extremos de los telómeros durante la replicación del ADN, y que pierde su actividad en la medida que las células se diferencian, lo que favorece la senescencia celular ⁽⁴⁵⁾. La actividad de la enzima telomerasa se recupera con la transformación neoplásica, lo que rescata a las células

tumorales de la diferenciación terminal y la senescencia, y favorece la estabilidad de su potencial replicativo ^(6, 7, 46).

El control de la actividad de la telomerasa en el cáncer ha sido abordado como alternativa terapéutica. En este sentido, se ha ensayado el uso de inhibidores farmacológicos de la enzima, y también de secuencias de nucleótidos que semejan los telómeros, en ambos casos para bloquear de manera directa o indirecta la actividad de la telomerasa ⁽⁴⁷⁾. La inmunoterapia también se ha aplicado para controlar este sello del cáncer, con el diseño de diversas alternativas de terapias vacunales ⁽⁴⁸⁾.

4. Reprogramación metabólica: efecto Warburg

La reprogramación metabólica que ocurre en las células neoplásicas no es un ajuste metabólico para sustentar las necesidades energéticas y anabólicas de células en proliferación, sino que resulta un componente activo de la carcinogénesis ⁽⁷⁾. Las investigaciones de Otto Warburg en la primera mitad del siglo XX demostraron que las células tumorales tienen un consumo elevado de glucosa que se incorpora, de preferencia, a la ruta glucolítica para rendir ácido láctico, aun en presencia de niveles normales de oxígeno ⁽⁴⁹⁾. Este fenómeno, nombrado efecto Warburg, se asoció inicialmente con alteraciones en la función mitocondrial en las células neoplásicas, de modo que la fosforilación oxidativa estaría desfavorecida, a pesar de que es energéticamente más eficiente ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, hoy se reconoce que esta alteración es parte de una adecuación metabólica más integral que propicia la formación de intermediarios para la síntesis de macromoléculas que soportan la replicación celular ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

El efecto Warburg implica la sobreexpresión de transportadores de glucosa, de lactato y la transcripción de isoenzimas de la ruta glicolítica ^(50, 51). Estas isoenzimas favorecen la acumulación de intermediarios que se derivan a la síntesis de aminoácidos, nucleótidos y esfingolípidos ⁽⁵¹⁾. El drenaje del citrato desde el ciclo de los ácidos tricarbónicos (ciclo de Krebs) también es una fuente de carbono para la síntesis de macromoléculas ⁽⁵⁰⁾. La integridad de la mitocondria depende de la estabilidad del ciclo de Krebs, por tanto la célula neoplásica reemplaza la transformación del citrato a α -cetoglutarato con la incorporación de glutamina, la cual se transforma en α -cetoglutarato, lo que mantiene la actividad del ciclo ⁽⁵⁰⁾. Si bien la glicolisis aerobia es una ruta poco eficiente desde el punto de vista energético, la incorporación, por la célula neoplásica, de grandes cantidades de glucosa asegura el suplemento de energía en forma de ATP e intermediarios reducidos necesarios para mantener la viabilidad celular y proliferar. La tomografía por emisión de positrones es una técnica altamente sensible para el diagnóstico de tumores y la detección de metástasis que se basa, precisamente, en la elevada avidéz de los tumores por la glucosa ⁽⁵³⁾.

Es importante mencionar que oncoproteínas y genes supresores de tumores participan directamente en la regulación del metabolismo en células tumorales ^(54, 55). De otra parte, enzimas del metabolismo energético como succinato deshidrogenasa e isocitrato deshidrogenasa actúan como genes supresores de tumores u oncoproteínas, respectivamente ^(56, 57). Alteraciones en la regulación de la expresión genética en las células tumorales son consecuencia de la actividad de enzimas u oncometabolitos ⁽⁵⁸⁾, lo que evidencia la contribución entre la reprogramación metabólica a la inestabilidad genética y la carcinogénesis.

5. Resistencia a la apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte estructurado que ocurre por etapas, y que se caracteriza por ser poco inmunogénico. No obstante, está demostrado que la muerte masiva por apoptosis libera señales de peligro que estimulan la reactividad del sistema inmune ⁽⁵⁹⁾. La inversión en la polaridad y la pérdida del potencial de la membrana plasmática y mitocondrial, la degradación ordenada del ADN en múltiplos de 200 pares de base y el mantenimiento de la integridad de la membrana plasmática son cualidades que distinguen este proceso fisiológico de muerte celular. El desbalance en las señales pre y anti-apoptóticas es una característica de las células neoplásicas ^(6, 7). Esta condición se origina por el incremento en la expresión de moléculas como Bcl-2 y Bcl-x, a la par que se reducen los mediadores pro-apoptóticos como Bim, Bid y PUMA. Otro evento que favorece la resistencia a la apoptosis es la ya mencionada pérdida de la actividad de p53 en muchos tumores ⁽⁴¹⁾, por la capacidad de esta proteína de inducir apoptosis en caso que se produzca una importante alteración en la fidelidad de la replicación del ADN durante la mitosis.

Las estrategias terapéuticas que promueven la muerte masiva por apoptosis de las células neoplásicas se han reconocido por su capacidad de estimular la vigilancia inmunológica al cáncer. Tal es el caso de anticuerpos como cetuximab y rituximab, diseñados como estrategia de inmunoterapia pasiva porque reconocen y producen la muerte de células neoplásicas con expresión de HER1 y CD20, respectivamente. Estos anticuerpos inducen la muerte celular inmunogénica de las células neoplásicas con la consecuente maduración de las células dendríticas y estimulación de la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T ⁽⁶⁰⁾, o respuesta de anticuerpos anti-idiotípicos ⁽⁶¹⁾. El efecto vacuna de estos anticuerpos aporta valor agregado a la terapia pasiva al promover una respuesta inmune antitumoral dirigida contra antígenos diferentes del nominal (HER 1 y CD20), lo que se conoce como diversificación antigénica.

6. Inducción de neo-angiogénesis

La formación de nuevos vasos sanguíneos o neo-angiogenesis es una necesidad de los tumores para asegurar el acceso de nutrientes y el intercambio de gases ^(6, 7). Sin embargo,

esta nueva vasculatura es frágil, desordenada y con una expresión de moléculas alterada en el endotelio vascular, en comparación con los tejidos normales ⁽⁶²⁾. Lo anterior es imprescindible para facilitar el proceso de metástasis y regular el acceso a los tumores de células de la inmunidad. Existen dos condiciones que estimulan la neoangiogenesis en cáncer: 1) la activación regulada del Factor Inducible por Hipoxia (HIF1, del inglés *Hypoxia Inducible Factor*), como consecuencia de un estado de hipoxia en el microambiente tumoral; 2) la activación constitutiva de este mismo factor de transcripción por alteraciones genéticas, como por ejemplo la pérdida de la expresión de su inhibidor VHL ⁽⁶³⁾. En ambos casos se produce la producción y secreción del factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF, del inglés Vascular Endothelial Growth Factor).

El VEGF es parte de una familia de ligandos y receptores ⁽⁶⁴⁾. Los miembros de esta familia más relevantes para la neoangiogenesis en el cáncer son el VEGF-A y el receptor VEGFR-2 ⁽⁶⁵⁾. El proceso de neoangiogenesis transcurre en 6 etapas principales que incluyen: 1) liberación de VEGF-A y otros factores de crecimiento por parte del tumor; 2) degradación proteolítica de la matriz extracelular; 3) migración de las “células punta”; 4) proliferación de células endoteliales y formación del nuevo tubo vascular; 5) regulación del diámetro del tubo vascular; y 6) asociación de los pericitos y flujo de sangre hacia el tumor. Como se mencionó anteriormente, este proceso conduce a la aparición de vasos sanguíneos frágiles, en los que los pericitos están débilmente asociados al endotelio, protruyen de las paredes del vaso o se ubican sobre otros pericitos ⁽⁶⁶⁾.

La capacidad de las células neoplásicas de gobernar la estructura y composición molecular de los vasos sanguíneos neoformados le permite controlar la migración leucocitaria al microambiente tumoral ⁽⁶⁷⁾. La comparación de la expresión genética entre células endoteliales aisladas de tumores con alto o bajo infiltrado linfocitario, revela diferencias importantes en la expresión de proteínas que regulan el tráfico leucocitario ⁽⁶⁸⁾. Esta condición está determinada por alteraciones genéticas en los tumores, lo que evidencia la relación entre las vías oncogénicas y la modificación del microambiente tumoral. No obstante, la regulación del tráfico leucocitario por parte de los tumores no solo se produce por alteraciones en el endotelio vascular. Cambios en los patrones de secreción de quemoquinas, e incluso, alteración de estructura de estas, también contribuyen a regular la composición del inmunocontexto en el microambiente tumoral ⁽⁶⁹⁾. Lo anterior será abordado con más profundidad en el tercer manuscrito de esta serie, centrado en la respuesta inmune contra el cáncer.

La neoangiogenesis es un blanco atractivo en la terapia contra el cáncer. Se han considerado abordajes como la inhibición de la unión entre el VEGF-A y su receptor con el

uso del anticuerpo monoclonal humanizado bevasizumab, registrado para el tratamiento pasivo del cáncer de ovario, el cáncer de colon metastásico, el cáncer renal, los glioblastomas y algunas variantes de cáncer de pulmón ⁽⁷⁰⁾. Adicionalmente, se ha ensayado la inhibición de la ruta PI3K-Akt en combinación con quimioterapia, con evidencias de reducción de angiogenesis en modelos experimentales preclínicos ⁽⁷¹⁾.

7. Capacidad metastásica

La presencia de metástasis clasifica a los tumores en estado avanzado, y son, generalmente la causa del deterioro en la calidad de vida de los pacientes y su mortalidad. El estudio de cientos de casos fatales de cáncer de mama realizado por el médico cirujano inglés Stephen Paget, evidenció que la metastatización no es un proceso al azar, sino que existen órganos diana, lo que condujo a formular la teoría llamada *Seed & Soil* (semilla y suelo) ⁽⁷²⁾. Esta teoría postula que existe una relación entre las características de las células neoplásicas (*Seed*) y los tejidos donde estas se asientan (*Soil*) para formar nichos metastásicos. La pleura, los huesos, los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado son los órganos diana donde ocurre la metastatización con más frecuencia ⁽⁷³⁾. Por otra parte, los tumores de pulmón, neuroendocrinos, renales, mama y el melanoma son los de mayor capacidad metastásica, en ese orden ⁽⁷³⁾.

La metastatización es un proceso complejo que transcurre en múltiples etapas: 1) degradación de la matriz extracelular; 2) transición epitelial-mesenquimal; 3) reducción de la expresión de moléculas de adhesión (ej. E-caderina); 4) resistencia al tránsito a través de la vasculatura sanguínea y linfática; 5) transición mesenquimal epitelial; y 6) reimplantación. La transición epitelial-mesenquimal confiere a las células metastásicas del llamado *stemness*, o sea, permite que adopten una serie de propiedades características de las células madre que facilita su adaptación al tránsito y flexibiliza sus requerimientos tróficos, de modo que se adapten a proliferar en tejidos diferentes al de origen ^(74,75).

Es importante resaltar que incluso desde etapas tempranas de la progresión tumoral, algunos clones expresan un programa genético prometastásico ⁽⁷⁶⁾. La liberación de mediadores solubles y exosomas por parte de las células tumorales, estimula la creación de condiciones adecuadas en los tejidos diana para facilitar el anidado de las células tumorales ^(77, 78).

El control de la metastatización es muy importante para limitar la progresión tumoral y extender la supervivencia de los pacientes. Se han ensayado estrategias para intervenir en las diferentes etapas de este proceso ^(6,7). Actualmente, se reconoce que los estilos de vida del paciente con cáncer pueden favorecer procesos metastásicos, como en el caso del sobrepeso y la obesidad. Recientemente,

se publicó un trabajo que sustenta, desde el punto de vista molecular, la evidencia epidemiológica de que las pacientes con cáncer de mama obesas tienen una menor supervivencia, especialmente en etapa posmenopáusia ⁽⁷⁹⁾. La secreción de las citoquinas IL5 y GM-CSF estimula la neutrofilia al pulmón, lo que crea un nicho infamatorio que facilita la anidación de células tumorales ⁽⁸⁰⁾. En este mismo trabajo se demostró que el régimen alimentario puede reducir la concentración de estas citoquinas en el suero y en consecuencia retrasar la ocurrencia de metástasis pulmonares, lo que extiende la supervivencia de las pacientes. Lo anterior permite la identificación de un subrogado molecular que puede ser utilizado por los profesionales de la nutrición para evaluar el impacto de la dieta en la supervivencia de estas pacientes.

Cualidades habilitantes: inestabilidad genética e inflamación crónica

La inestabilidad genética y la inflamación crónica son propiedades determinantes para que la progresión tumoral tenga éxito, al asegurar la instauración de los *sellos del cáncer* ⁽⁷⁾. La inestabilidad genética se manifiesta a nivel genético, e incluye mutaciones, traslocaciones, amplificaciones, inestabilidad cromosomal (ej. alteraciones estructurales y numéricas).

Además, la progresión tumoral cursa con aberraciones en la regulación de la expresión genética, tales como patrones alterados de expresión de microARNs, cambios en los patrones de metilación de los promotores y en la acetilación de las histonas. Estas modificaciones justifican la expresión aberrada de antígenos, asociados y específicos de tumor, los que constituyen señales de alerta para el sistema inmune. Aunque será tratado con más profundidad en el último trabajo de esta serie de revisiones, vale desatacar que la inmunoterapia basada en el bloqueo de los puntos de control de la inmunidad resulta más efectiva en los tumores con mayor carga mutacional y defectos en los mecanismos de reparación del ADN, o sea en aquellos que resultan más inmunogénicos ^(81, 82).

La inestabilidad genética se ve reforzada por la afectación de los mecanismos de reparación del ADN y la pérdida de expresión de p53. Adicionalmente, la expresión de HIF1, no solo favorece la reprogramación metabólica y la neoangiogénesis (como ya se mencionó), sino que además induce la transcripción de microARNs que modulan negativamente la expresión de proteínas de reparación del ADN, lo cual refuerza la inestabilidad genética ⁽⁸³⁾. Este ejemplo evidencia la estrecha relación que existe entre las vías oncogénicas.

La relación entre la inflamación crónica y el desarrollo de neoplasias fue descrita por primera vez en el siglo XIX por el doctor Rudolf Virchow ⁽⁸⁴⁾. Este proceso condiciona la presencia de mediadores proinflamatorios

moleculares y celulares en el microambiente tumoral ⁽⁸⁵⁾. La inflamación crónica puede ser causa o consecuencia de la transformación neoplásica, que recibe el carácter de extrínseca o intrínseca, respectivamente ⁽⁸⁵⁾. Se reconoce que alrededor del 25 % de los tumores tiene su origen en un estado inflamatorio crónico previo, con origen infeccioso o aséptico ⁽⁸⁵⁾. La activación de oncogenes y la pérdida de actividad de genes supresores de tumores, favorece la instauración de un programa inflamatorio crónico que 1) condiciona la activación de factores de transcripción como NFκB y el inflamasoma ⁽⁷⁾; 2) incrementa la concentración de citoquinas como IL1β, IL6 y TNF en el microambiente tumoral ⁽⁷⁾; 3) modifica la expresión y actividad de microARNs con actividad protumoral, como los miembros de la familia let7 ⁽⁸⁶⁾; y 4) favorece el infiltrado al microambiente tumoral de macrófagos proinflamatorios M1, conocidos como macrófagos asociados a tumor ⁽⁸⁷⁾, y de células mieloides con actividad supresora ⁽⁸⁸⁾. Como cualidad habilitante, la inflamación crónica tiene influencia sobre los *sellos del cáncer*, e incluso contribuye a la inestabilidad genética ⁽⁷⁾.

En conclusión, la carcinogénesis es un proceso multifactorial y progresivo, que condiciona importantes cambios morfológicos y funcionales en las células. Estas modificaciones están sustentadas en una serie de vías oncogénicas altamente relacionadas y redundantes que le confieren cualidades excepcionales a las células transformadas, como la capacidad de multiplicarse al margen de las señales tróficas y de evolucionar a nivel somático. Estas señales no solo son relevantes a nivel intracelular, sino que determinan la interacción entre células neoplásicas e incluso, entre estas y otras poblaciones no transformadas ubicadas en el microambiente tumoral. El concepto de *sellos del cáncer* ha resultado en un ejercicio académico muy valioso que permite enmarcar todos estos cambios en ocho cualidades, a la par que organiza las diferentes estrategias terapéuticas dirigidas a controlar la progresión tumoral en base a su impacto sobre uno o varios de los *sellos del cáncer*. La necesidad de los tumores de evadir la vigilancia del sistema inmune evidencia el valor que tiene la manipulación de la interacción entre el sistema inmune y los tumores como alternativa terapéutica. Este tema será tratado a profundidad en el próximo, y último, trabajo de esta serie.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
2. Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory [Página principal en internet], Francia: Organización Mundial de la Salud; 2018 Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>

4. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?. *Front Immunol.* 2018 Jan 10;8:1960.
5. Envejecimiento y salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2018 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
6. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 07;100(1):57-70.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 04;144(5):646-74.
8. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012 Mar 20;21(3):309-22.
9. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature.* 2012 Jan 18;481(7381):306-13.
10. Clark J, Attard G, Jhavar S, Flohr P, Reid A, De-Bono J, et al. Complex patterns of ETS gene alteration arise during cancer development in the human prostate. *Oncogene.* 2008 Mar 27;27(14):1993-2003.
11. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagés C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006 Sep 29;313(5795):1960-4.
12. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature.* 2013 Sep 19;501(7467):346-54.
13. Pottier C, Wheatherspoon A, Roncarati P, Longuespée R, Herfs M, Duray A, et al. The importance of the tumor microenvironment in the therapeutic management of cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(8):943-54.
14. Harisi R, Jeney A. Extracellular matrix as target for antitumor therapy. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1387-98.
15. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines.* 2017 Jun;5(2):34.
16. Lee HY, Hong IS. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. *Cancer Sci.* 2017 Oct;108(10):1939-46.
17. Yu Y, Cui J. Present and future of cancer immunotherapy: A tumor microenvironmental perspective. *Oncol Lett.* 2018 Oct;16(4):4105-13.
18. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):58.
19. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Apr;5(4):a006098.
20. Sangwan V, Park M. Receptor tyrosine kinases: role in cancer progression. *Curr Oncol.* 2006 Oct;13(5):191-3.
21. Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2003 Dec; 22(4):337-58.
22. Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J, Pendergast AM. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(8):559-71.
23. Foster BM, Zaidi D, Young TR, Mobley ME, Kerr BA. CD117/c-kit in cancer stem cell-mediated progression and therapeutic resistance. *Biomedicines.* 2018 Mar 08;6(1):31-50.
24. Miller DM, Thomas SD, Islam A, Muench D, Sedoris K. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res.* 2012 Oct 15;18(20):5546-53.
25. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer.* 2014 Nov;120(22):3446-56.
26. Samuels Y, Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr Opin Oncol.* 2006 Jan; 18(1):77-82.
27. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang YS. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):36.
28. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017 May 05;10:2473-82.
29. Roskoski Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res.* 2014 Jan;79:34-74.
30. Gutierrez C, Schiff R. HER 2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Jan;135(1):55-62.
31. Ocaña A, Diez-González L, Esparis-Ogando A, Montero JC, Amir E, Pandiella A. Neuregulin expression in solid tumors: prognostic value and predictive role to anti-HER3 therapies. *Oncotarget.* 2016 Jul 19;7(29):45042-51.
32. Wang X, Goldstein D, Crowe PJ, Yang JL. Next-generation EGFR/HER tyrosine kinase inhibitors for the treatment of patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a review of the evidence. *Onco Targets Ther.* 2016 Sep 06;9:5461-73.
33. Takeda M, Okamoto I, Nishimura Y, Nakagawa K. Nimotuzumab, a novel monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Auckl).* 2011 Oct 13;2:59-67.
34. Poston G, Adam R, Xu J, Byrne B, Esser R, Malik H, et al. The role of cetuximab in converting initially unresectable colorectal cancer liver metastases for resection. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Nov; 43(11):2001-11.
35. Yu S, Liu Q, Han X, Qin S, Zhao W, Li A, Wu K. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. *Exp Hematol Oncol.* 2017 Nov 28; 6:31.
36. Crompton Ramos T, Rodríguez PC, Neningen Vinageras E, Garcia Verdecia B, Lage Davila A. CIMAvax EGF (EGF-P64K) vaccine for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(10):1303-11.
37. Caballero I, Aira LE, Lavastida A, Popa X, Rivero J, González J, et al. Safety and immunogenicity of a human epidermal growth factor receptor 1 (HER1)-based vaccine in prostate castration-resistant carcinoma patients: a dose-escalation Phase I study trial. *Front Pharmacol.* 2017 May 10;8:263.
38. Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell.* 2017 Sep 07;170(6):1062-78.
39. Du W, Searle JS. The Rb pathway and cancer therapeutics. *Curr Drug Targets.* 2009 Jul;10(7):581-9.
40. Zhou W, Zhang J, Marcus AI. LKB1 tumor suppressor: Therapeutic opportunities knock when LKB1 is inactivated. *Genes Dis.* 2014 Sep 01;1(1):64-74.
41. Muller PAJ, Vousden KH. Mutant p53 in Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities. *Cancer Cell.* 2014 Mar 17;25(3):304-17.
42. Milella M, Falcone I, Conciatori F, Cesta Incani U, Del Curatolo A, Inzerilli N, et al. PTEN: multiple functions in human malignant tumors. *Front Oncol.* 2015 Feb 16;5:24.
43. Ortega-Molina A, Serrano M. PTEN in cancer, metabolism, and aging. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Apr;24(4):184-9.
44. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell.* 2001 Oct 05;107(1):67-77.
45. Mason M, Schuller A, Skordalakes E. Telomerase structure function. *Curr Opin Struct Biol.* 2011 Feb;21(1):92-100.
46. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, Shay JW. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016 Jun 20;8(1):69.
47. Ivancich M, Schrank Z, Wojdyla L, Leviskas B, Kuckovic A, Sanjali A, Puri N. treating cancer by targeting telomeres and telomerase. *Antioxidants (Basel).* 2017 Feb 19;6(1):15.
48. Kailashiya C, Sharma HB, Kailashiya J. Telomerase based anticancer immunotherapy and vaccines approaches. *Vaccine.* 2017 Oct 13;35(43):5768-75.
49. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb 24; 123(3191):309-14.
50. Deberardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Feb;18(1):54-61.
51. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009 May 22;324(5930):1029-33.
52. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?. *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar;41(3):211-8.

53. Sai KKS, Zachar Z, Bingham PM, Mintz A. Metabolic PET imaging in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Aug;209(2):270-6.
54. Nagarajan A, Malvi P, Wajapeyee N. Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism. *Trends Cancer.* 2016 Jul;2(7):365-77.
55. Simabuco FM, Morale MG, Pavan ICB, Morelli AP, Silva FR, Tamura RE. p53 and metabolism: from mechanism to therapeutics. *Oncotarget.* 2018 May 04;9(34):23780-823.
56. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Nov;1807(11):1432-43.
57. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. *Cancer Cell.* 2018 Aug 13;34(2):186-95.
58. Wong CC, Qian Y, Yu J. Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches. *Oncogene.* 2017 Jun 15;36(24):3359-74.
59. Montico B, Nigro A, Casolaro V, Dal Col J. Immunogenic apoptosis as a novel tool for anticancer vaccine development. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb;19(2):e594.
60. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie HB, Davidson HC, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 01;19(7):1858-72.
61. Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, Livingstone AM, Friedberg JW, Young F, et al. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a "vaccinal effect" of rituximab. *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3809-12.
62. Nagy JA, Chang SH, Dvorak AM, Dvorak HF. Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know?. *Br J Cancer.* 2009 Mar 24;100(6):865-9.
63. Zia MK, Rmali KA, Watkins G, Mansel RE, Jiang WG. The expression of the von Hippel-Lindau gene product and its impact on invasiveness of human breast cancer cells. *Int J Mol Med.* 2007 Oct;20(4):605-11.
64. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis. *Genes Cancer.* 2011 Dec;2(12):1097-1105.
65. Abhinand CS, Raju R, Soumya SJ, Arya PS, Sudhakaran PR. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *J Cell Commun Signal.* 2016 Dec;10(4):347-54.
66. Chen Z, Xu XH, Hu J. Role of pericytes in angiogenesis: focus on cancer angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *Neoplasma.* 2016;63(2):173-82.
67. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015 Apr 03;348(6230):74-80.
68. Buckanovich RJ, Facciabene A, Kim S, Benencia F, Sasaroli D, Balint K, et al. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy. *Nat Med.* 2008 Jan;14(1):28-36.
69. Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, Soldani C, Zilio S, Avella D, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Experiment Medicine.* 2011 Sep 26;208(10):1949-62.
70. Culy C. Bevacizumab: antiangiogenic cancer therapy. *Drugs Today (Barc).* 2005 Jan;41(1):23-36.
71. Jung KH, Yan HH, Fang Z, Son MK, Lee H, Hong S, et al. HS-104, a PI3K inhibitor, enhances the anticancer efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer. *Int J Oncol.* 2014 Jul;45(1):311-21.
72. Fokas E, Engenhardt-Cabillic R, Daniilidis K, Rose F, An HX. Metastasis: the seed and soil theory gains identity. *Cancer Metastasis Rev.* 2007 Dec;26(3-4):705-15.
73. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, Bockmayr M, Lennerz JK, Denkert C, et al. The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget.* 2015 Jan 01;6(1):570-83.
74. Karlsson MC, Gonzalez SF, Welin J, Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system. *Mol Oncol.* 2017 Jul;11(7):781-91.
75. Luo M, Brooks M, Wicha MS. Epithelial-mesenchymal plasticity of breast cancer stem cells: implications for metastasis and therapeutic resistance. *Curr Pharm Des.* 2015;21(10):1301-10.
76. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature.* 2005 Dec 08;438(7069):820-7.
77. Zhang L, Zhang S, Yao J, Lowery FJ, Zhang Q, Huang WC, et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature.* 2015 Nov 05;527(7576):100-4.
78. Tao MH, Shu XO, Ruan ZX, Gao YT, Zheng W. Association of overweight with breast cancer survival. *Am J Epidemiol.* 2006 Jan 15;163(2):101-7.
79. Quail DF, Olson OC, Bhardwaj P, Walsh LA, Akkari L, Quick ML, et al. Obesity alters the lung myeloid cell landscape to enhance breast cancer metastasis through IL5 and GM-CSF. *Nat Cell Biol.* 2017 Aug;19(8):974-87.
80. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017 Nov;16(11):2598-2608.
81. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28;357(6349):409-13.
82. Crosby ME, Kulshreshtha R, Ivan M, Glazer PM. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res.* 2009 Feb 1;69(3):1221-9.
83. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet.* 2001 Feb 17; 357(9255):539-45.
84. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Feb;18(1):3-10.
85. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- κ B, Lin28, Let-7 microRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell.* 2009 Nov 13;139(4):693-706.
86. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett.* 2008 Aug 28;267(2):204-15.
87. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol.* 2009 Apr 15;182(8):4499-506.

Fuentes de financiamiento

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Joel de León
 Dirección: Av. Alameda del Corregidor N° 1531, Urb. Los Sirius.
 La Molina. Lima, Perú.
 Teléfono: 365 2300 (anexo 147)
 Correo electrónico: jdeleon@usmp.pe

Recibido: 06 de diciembre de 2018.
 Evaluado: 21 de enero de 2019.
 Aprobado: 25 de febrero de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Joel de León
 Arturo Pareja

 <https://orcid.org/0000-0002-3664-8023>
 <https://orcid.org/0000-0002-5988-5515>

Coriocarcinoma gástrico primario: reporte de caso

Fernando Barreda Bolaños* ^{1,a}; Humberto Liu Bejarano ^{1,a}; Jéssica Alférez Andía ^{2,b}; Roxana Inoñan García ^{3,b}; Henry Guerra Miller ^{1,c}; Eduardo Payet Meza ^{1,d}

RESUMEN

El coriocarcinoma gástrico primario (CGP) es un tumor infrecuente. Debido a su rareza, su patogenia aún no es clara. El diagnóstico se basa en la inmunohistopatología, la cual es positiva para gonadotropina coriónica humana (hCG). Es una neoplasia altamente invasiva y de rápida diseminación hematológica, lo que conlleva a un pobre pronóstico. Se presenta el caso de una paciente mujer de 57 años con hemorragia digestiva alta asociada a baja de peso. La gastroscopia reporta, a nivel de cardias y región paracardial, lesión polipoidea ulcerada de 5x4 cm, con bordes circunscritos y sin presencia de infiltración de pared adyacente, con estigmas de sangrado reciente y anatomía patológica que informa neoplasia maligna pleomórfica ulcerada con inmunohistoquímica positiva para panqueratina. Ante la sospecha de carcinoma poco diferenciado y sin evidencia de metástasis, la paciente fue sometida a gastrectomía total y la patología fue compatible con coriocarcinoma. Por ello, posterior a la cirugía, se realiza estudio de hCG sérico con resultado de 714 mIU/ml, lo que confirmó aún más el diagnóstico. Se decide tratamiento adyuvante con quimioterapia y se realiza seguimiento tomográfico y serológico de hCG sin presencia de enfermedad activa.

Palabras clave: Cáncer gástrico; Coriocarcinoma; Gastrectomía; Gonadotropina coriónica; Cirugía (Fuente: DeCS BIREME).

Primary gastric choriocarcinoma: a case report

ABSTRACT

Primary gastric choriocarcinoma (PGC) is an uncommon tumor. Due to its rarity, its pathogenesis is still unclear. The diagnosis is based on immunohistopathology, which is positive for human chorionic gonadotropin (hCG). It is a highly invasive and rapidly-disseminated hematogenous neoplasm, which leads to a poor prognosis. We present the case of a 57-year-old woman with upper gastrointestinal bleeding associated with weight loss. The gastroscopy showed, on the cardia and paracardial region, a 5x4-cm ulcerated polypoid lesion with circumscribed edges and without adjacent wall infiltration, with stigmas of recent bleeding and a pathological anatomy that demonstrates ulcerated pleomorphic malignancy with positive immunohistochemistry for pankeratin. Given the suspicion of poorly differentiated carcinoma and without evidence of metastasis, the patient underwent a total gastrectomy and the pathology was compatible with choriocarcinoma. Therefore, after the surgery, a serum hCG test was performed with a result of 714 mIU/ml, which further confirmed the diagnosis. Treatment with adjuvant chemotherapy was decided, and a tomographic and serological hCG follow-up was conducted, without the presence of active disease.

Keywords: Stomach neoplasms; Choriocarcinoma; Gastrectomy; Chorionic gonadotropin; Surgery (Source: MeSH NLM).

1. Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

2. Hospital Santa Rosa. Lima, Perú.

3. Hospital María Auxiliadora. Lima, Perú.

a. Médico Asistente de Servicio de Gastroenterología.

b. Médico Residente del Servicio de Gastroenterología.

c. Médico Asistente del Departamento de Patología.

d. Médico Asistente del Departamento de Abdomen.

* Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Los coriocarcinomas son tumores de células trofoblásticas que habitualmente aparecen en las gónadas y suelen presentarse durante el embarazo ⁽¹⁾. Sin embargo, se han descrito casos en los que se han visto comprometidos órganos extragonadales como pulmón, hígado, mama, vejiga, próstata y tracto gastrointestinal. Dentro de estos, el coriocarcinoma gástrico primario (CGP) alcanza una incidencia del 0,08 % ^(1,2). Este tumor presenta una sintomatología similar al adenocarcinoma gástrico pero, al ser más vascularizado, puede manifestarse principalmente con hemorragia gastrointestinal ⁽²⁾. El diagnóstico se basa en el análisis inmunohistopatológico que, sin embargo, es positivo en la minoría de los casos ⁽³⁾. Presentamos el caso de una paciente que cursa con hemorragia digestiva alta y que presenta, en la endoscopia, evidencia de lesión con características macroscópicas de un cáncer gástrico avanzado proliferativo con aspecto polipoideo y ulcerado (like Borrmann I ulcerado). Además, se definen características microscópicas compatibles con carcinoma poco diferenciado. La paciente es sometida a gastrectomía total y luego de la evaluación histológica se realiza el diagnóstico final de coriocarcinoma gástrico.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 57 años, natural y procedente de Cusco (Perú), sin antecedentes de importancia. Acude a hospital de dicha región, con un tiempo de enfermedad de 7 semanas caracterizado por hematemesis, melena, epigastralgia, astenia y pérdida de peso. En el examen físico se observa piel pálida, funciones vitales normales y el resto de la evaluación sin hallazgos significativos. En los exámenes de laboratorio se encuentra hemoglobina 7 mg/dl, glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos, y perfiles bioquímico y hepático dentro de los valores normales. Se realiza endoscopia digestiva alta en la que se evidencia lesión gástrica ulcerada sangrante con anatomía patológica compatible con adenocarcinoma. Se decide su referencia a Lima a hospital de mayor complejidad.

Al momento de la referencia al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), la paciente presenta nuevo cuadro de hematemesis, por lo que se decide repetir la gastroscopia, y se encuentra una lesión polipoidea ulcerada de 5x4 cm de superficie necrótica, con sangrado espontáneo focal a nivel de cardias y región paracardial. Se realiza biopsia que informa neoplasia maligna pleomórfica ulcerada (Figura 1) con inmunohistoquímica positiva para panqueratina, lo que hizo sospechar de carcinoma poco diferenciado. Se complementa estudio con tomografía axial computarizada de cerebro, tórax, abdomen y pelvis, sin presencia de metástasis.

Con dicho diagnóstico, se realiza gastrectomía total radical D2 (Figura 2), con informe microscópico de neoplasia

maligna pleomórfica sin evidencia de componente de adenocarcinoma asociado. Ante la sospecha de coriocarcinoma, se solicita inmunohistoquímica, con resultado negativo para alfa feto proteína (AFP) y positiva para panqueratina y hCG (Figura 3 A-B-C), lo que confirmó el diagnóstico de CGP.

Después de la cirugía y con el diagnóstico histológico en referencia, se realiza estudio de hCG sérica (714 mIU/ml). Paciente recibió quimioterapia y fue evaluada periódicamente. Actualmente, permanece asintomática con controles de hCG inferiores a 2 mIU/ml y tomografía axial computarizada de cerebro, tórax, abdomen y pelvis sin evidencia de enfermedad ni metástasis a distancia luego de 2 años de la cirugía.

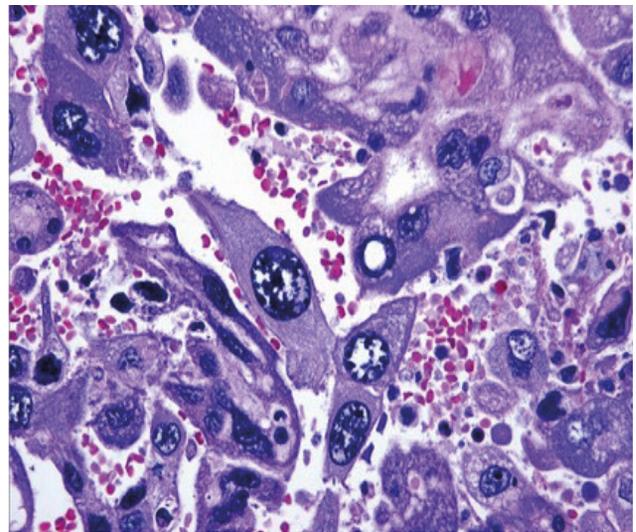


Figura 1. Informe anatomopatológico de biopsia endoscópica: células pleomórficas con inclusiones citoplasmáticas

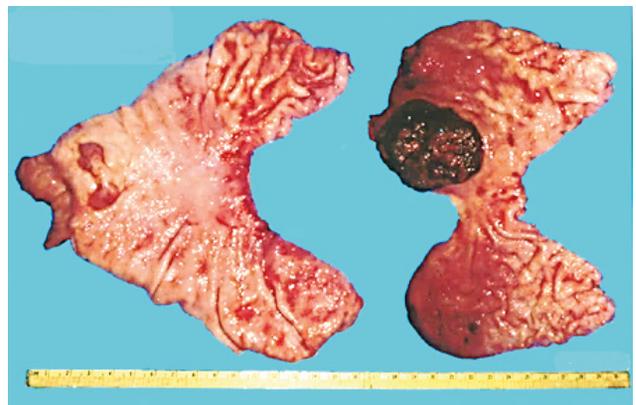


Figura 2. Coriocarcinoma de 5,0 cm localizado a nivel de cardias y región para-cardial, asociado a extensa hemorragia y necrosis central

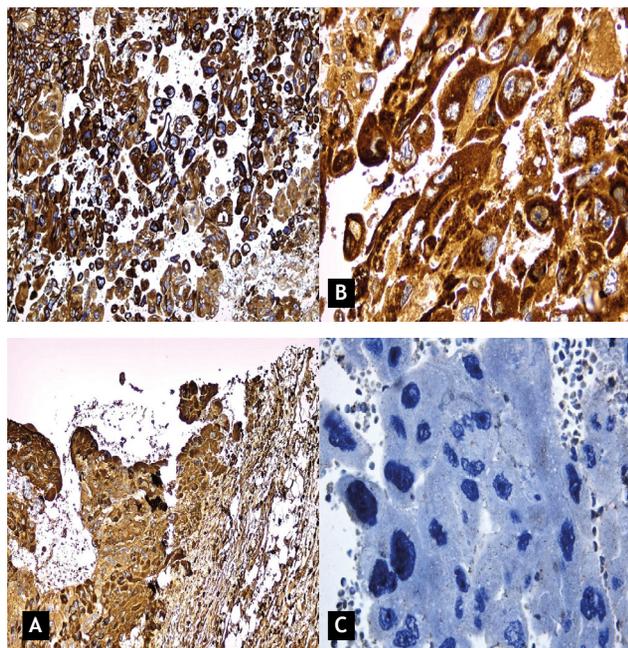


Figura 3. Inmunohistoquímica. (a) Panqueratina positiva (AE1/AE3). (b) hCG positiva. (c) AFP negativa

DISCUSIÓN

En 1905, Davidsohn describe el primer caso de CGP ^(1,2). Este es un tumor muy raro (<1% neoplasias gástricas malignas) y de mal pronóstico ⁽⁴⁾, por lo que, hasta la fecha, se han reportado a nivel mundial alrededor de 140 casos ⁽²⁾. Además, la mayoría se caracteriza por ser tumores compuestos, asociados con adenocarcinoma pobremente diferenciado (70%) y, muy raramente, son coriocarcinomas puros (25%) ⁽⁵⁾.

En el Perú, hasta la fecha, se ha realizado un estudio en el INEN, que es un centro de referencia para pacientes oncológicos. Este trabajo abarcó un periodo de 50 años, en ese tiempo se admitieron 7445 pacientes con cáncer gástrico (con estudio patológico del reporte quirúrgico confirmado), de ellos, solo 2 presentaron coriocarcinoma ⁽⁶⁾ (Figura 4).

Esta enfermedad es más frecuente en varones (relación de 2,3:1 respecto a las mujeres), y la edad media de presentación es de 60 años ^(5,7). Los tumores suelen ser exofíticos, rojizos y se localizan en el tercio inferior del estómago ^(5,8). Por otro lado, aunque no existen signos ni síntomas patognomónicos, la presentación más frecuente es la hemorragia gastrointestinal. Además, al momento del diagnóstico, la mayoría presenta metástasis ^(5,8). Sin embargo, en nuestro caso, esta no se evidenció.

CÁNCER GÁSTRICO HISTORIA NATURAL DIAGNÓSTICO Y RESULTADOS DE TRATAMIENTOS INEN 1950 - 1999

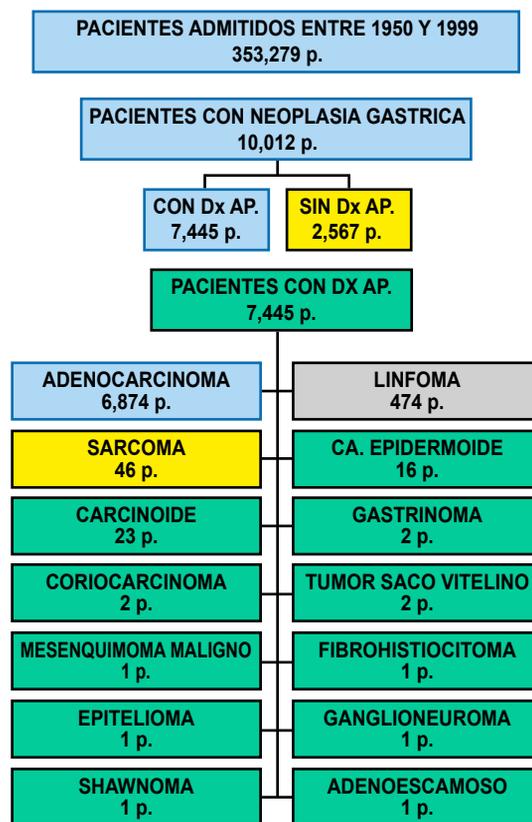


Figura 4. Cáncer gástrico: Historia natural, diagnóstico y resultados de tratamiento ⁽⁶⁾

Existen algunas teorías sobre el mecanismo por el cual se desarrolla el coriocarcinoma gástrico. Una de ellas se basa en la metástasis de una lesión primaria genital que es diagnosticada tardíamente ⁽⁴⁾. Por otro lado, Hartz y Ramírez, creían que este tumor se originaba a partir de un teratoma gástrico ⁽⁹⁾. Otra teoría, iniciada por Pick en 1926, se basa en la desdiferenciación de las células malignas del adenocarcinoma gástrico al nivel del ectodermo embrionario, que conservan la capacidad de formar trofoblastos. Esta hipótesis se plantea debido a que la mayoría de coriocarcinomas se asocian a adenocarcinoma, y que, en algunos casos, se ha demostrado que existe una transición entre ambos. Además, en los coriocarcinomas gástricos se encuentra una combinación de citotrofoblastos malignos y sincitiotrofoblastos con áreas de diferenciación glandular típica, lo que respalda la hipótesis de la retrodiferenciación. Por lo tanto, el coriocarcinoma puro surgiría a través del crecimiento excesivo y la eliminación del adenocarcinoma original. Esta última teoría es la más aceptada, y ha sido respaldada por Krulowski en 1988 ^(3,9,10).

La presencia de marcadores tumorales específicos facilita el diagnóstico. La elevación sérica de hCG se encuentra en el 100 % de los coriocarcinomas y es altamente característica de esta estirpe histológica. Cabe resaltar que la hCG sérica es útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la recidiva tumoral ^(11,12).

En cuanto a la inmunohistoquímica, todos los tipos de células trofoblásticas, así como las áreas de diferenciación glandular, son positivas para la citoqueratina. Además, las células tumorales trofoblásticas típicamente muestran una inmunoreactividad fuerte para hCG ^(12,13). En el caso de la AFP, lo que se pretende identificar es la presencia conjunta de adenocarcinoma ⁽¹⁴⁾. Por ello, es que el caso presentado es un coriocarcinoma puro, pues la inmunoreactividad para AFP fue negativa.

Pese a que el tratamiento de elección no está claramente definido, se sugiere manejo multidisciplinario, que consiste en gastrectomía total con disección de ganglios linfáticos, asociada a quimioterapia adyuvante. Sin embargo, el régimen de quimioterapia aún no ha sido estandarizado ^(15,16). En comparación con el adenocarcinoma gástrico, el pronóstico del coriocarcinoma es más agresivo, debido a su comportamiento y rápida diseminación. El promedio de supervivencia suele ser menor de 2 meses ⁽¹⁵⁾. Pese a ello, en el caso reportado, la paciente cursa con una supervivencia mayor a dos años.

Para concluir, debemos reiterar que, hasta el momento, la mayor información sobre esta patología se basa en reporte de casos. Como se mencionó, en el Perú existe un estudio general sobre cáncer gástrico en el que se reportan dos casos de CGP en 50 años, por lo que es importante documentar el presente caso. Además, pese a que esta enfermedad tiene generalmente un mal pronóstico, la paciente tuvo una supervivencia mayor a la esperada. Asimismo, es probable que existan variables predictoras de buen pronóstico que aún no han sido estudiadas y esto motivará a realizar estudios epidemiológicos, no obstante, lo poco frecuente del cuadro, para realizar tamizaje en grupos de riesgo, diagnóstico precoz y tratamiento para así lograr una opción curativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baraka BA, Al Kharusi SS, Al Bahrani BJ, Bhathagar G. Primary gastric chorioadenocarcinoma. *Oman Med J*. 2016;31(5):381-3.
- Kobayashi A, Hasebe T, Endo Y, Sasaki S, Konishi M, Sugito M, et al. Primary gastric choriocarcinoma: two case reports and a pooled analysis of 53 cases. *Gastric Cancer*. 2005;8(3):178-85.
- Krulewski T, Cohen LB. Choriocarcinoma of the stomach: pathogenesis and clinical characteristics. *Am J Gastroenterol*. 1988 Oct;83(10):1172-5.
- Shastri A, Daver NG, Hayes TG. Primary gastric chorioadenocarcinoma: a needle in a haystack. *Rare Tumors*. 2011 April 4;3(2):56-8.
- Yoon JH, Kim MS, Kook EH, Ahn SH, Jeong SY, Han MS, et al. Primary gastric choriocarcinoma: two case reports and review of the literatures. *Cancer Res Treat*. 2008 Sep;40(3):145-50.
- Ruiz E, Barreda F, Celis J, et al. Cáncer Gástrico: Historia Natural Diagnóstico y Resultados de Tratamiento. INEN 1950 -1999. Informe Final del Proyecto de Investigación Financiado por CONCYTEC. 2002.
- Liu Z, Mira JL, Cruz-Caudillo JC. Primary gastric choriocarcinoma: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2001 Dec;125(12):1601-4.
- Raghavapuram R, Veerankutty FH, Anandakumar M. Primary Choriocarcinoma of the Stomach. A Case Report and Review of the Literature. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Mar;7(1):119-23.
- Unverdi H, Savas B, Ensari A, Akgül H. Unusual tumor: Primary gastric choriocarcinoma. *Turk J Gastroenterol*. 2011 Aug;22(4):437-39.
- Pai MR, Mathai AM, Kumar S, Prabhu S. Coexistent gastric primary choriocarcinoma and adenocarcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52(4):537-39.
- Noguchi T, Takeno S, Sato T, Takahashi Y, Uchida Y, Yokoyama S. A patient with primary gastric choriocarcinoma who received a correct preoperative diagnosis and achieved prolonged survival. *Gastric Cancer*. 2002;5(2):112-17.
- Yakeishi Y, Mori M, Enjoji M. Distribution of beta-human chorionic gonadotropin-positive cells in noncancerous gastric mucosa and in malignant gastric tumors. *Cancer*. 1990 Aug 15;66(4):695-701.
- Saigo PE, Brigati DJ, Sternberg SS, Rosen PP, Turnbull AD. Primary gastric choriocarcinoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol*. 1981 Jun;5(4):333-42.
- Eom BW, Jung S-Y, Yoon H, Kook M-C. Gastric choriocarcinoma admixed with an α -fetoprotein-producing adenocarcinoma and separated adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 28;15(40):5106-8.
- Takahashi K, Tsukamoto S, Saito K, Ohkohchi N, Hirayama K. Complete response to multidisciplinary therapy in a patient with primary gastric choriocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5187-94.
- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*. 2004 Sep;15(9):1377-99.

Fuentes de financiamiento

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Fernando Barreda Bolaños
 Dirección: Scipion Llonca N° 180 Of 603, Miraflores. Lima, Perú.
 Teléfono: 998094949
 Correo electrónico: Fernando.barreda73@hotmail.com

Recibido: 05 de noviembre de 2018.
 Evaluado: 30 de enero de 2019.
 Aprobado: 01 de febrero de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Fernando barreda Bolaños  <https://orcid.org/0000-0002-7923-6299>
 Humberto Liu Bejarano  <https://orcid.org/0000-0002-8417-0837>
 Jéssica Alférez Andía  <https://orcid.org/0000-0002-1314-1422>
 Roxana Inoñan García  <https://orcid.org/0000-0002-8866-915X>
 Henry Guerra Miller  <https://orcid.org/0000-0002-4894-5631>
 Eduardo Payet Meza  <https://orcid.org/0000-0001-9434-3888>

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Horizonte Médico (Lima), con título corto Horiz Med (Lima), es editada por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Tiene por finalidad difundir el conocimiento científico principalmente médico, entre profesores y alumnos de la universidad y de otras universidades, profesionales de disciplinas afines a la medicina y personas interesadas.

Para la presentación los artículos, no es necesario ser docente o alumno de la Universidad de San Martín de Porres, sino un profesional o alumno de las ciencias bio-psico-médico-sociales de cualquier universidad que desarrolle artículos originales e inéditos.

Las contribuciones que se presenten a la revista pueden pertenecer a las siguientes secciones:

- Editorial
- Artículo original
- Original breve
- Artículo de revisión
- Caso clínico
- Artículo de opinión
- Historia
- Semblanza
- Carta al editor

I. NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Horizonte Médico (Lima) se edita de acuerdo con los "Requerimientos uniformes para los manuscritos remitidos a las revistas médicas" o normas Vancouver de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (National Library of Medicine).

NORMAS GENERALES

Los artículos enviados para su publicación deben cumplir las siguientes normas de presentación:

- Tratar temas relacionados al área bio-psico-médico-social de la Salud.
- Ser originales e inéditos.
- Los autores deben leer las Normas de Publicación en su totalidad. Los trabajos serán redactados en español, tipo de letra Arial, tamaño de fuente 10 puntos, espacio simple, márgenes de 25 mm y en formato Microsoft Word.
- Las tablas e imágenes deben de ir dentro del texto donde corresponden (Tabla 1, Figura 1).
- El texto debe cumplir con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las Normas para autoras/es del formato Vancouver.
- Incluir las consideraciones éticas del Committee on Publication Ethics y anexar el Consentimiento Informado utilizado, según corresponda al tipo de artículo enviado.

ENVÍO DE ARTÍCULOS

El envío de artículos se realizará a través del sistema de

gestión electrónica utilizada por la revista: Open Journal System (OJS), para lo cual el autor deberá seguir estos pasos:

- 1) Iniciar sesión, y/o registrarse desde el menú principal (<http://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/>)
- 2) Inmediatamente después de la inscripción llegará un mensaje a su correo electrónico con la confirmación del registro y los datos para acceder al sistema.
- 3) Seguir el proceso de cinco pasos para el envío en línea de su manuscrito.

DOCUMENTACIÓN OBLIGATORIA A PRESENTAR

El autor de manera obligatoria deberá adjuntar a su artículo a través del OJS los siguientes documentos adjuntos e información:

- 1) Carta dirigida al Editor de la revista (cover letter) solicitando la evaluación de su artículo.
- 2) Declaración jurada y autorización para publicar, debidamente llenada y firmada por los autores, reconociendo que el manuscrito presentado es propiedad intelectual y que no ha sido publicado, ni presentado para evaluación en otra revista; cediendo los derechos de autor a Horizonte Médico (Lima) una vez que el artículo sea aceptado para su publicación.
- 3) Formulario de originalidad.
- 4) Filiación institucional, bajo la siguiente estructura: Nombre de institución u organización, dependencia de la institución, sub-dependencia. Ciudad, País.
- 5) Contribuciones de autoría.
- 6) Fuentes de financiamiento, de ser el caso, donde se incluya: a) la entidad financiadora, b) el nombre del proyecto financiado, y c) el número de contrato de financiación.
- 7) Declaración de posibles conflictos de interés.
- 8) Datos de correspondencia, que incluya: a) correo electrónico personal o institucional del autor correspondiente, b) dirección postal, c) número telefónico o móvil.
- 9) Identificador persistente de investigador: la dirección electrónica del ORCID iD del autor (<http://orcid.org/0000-0000-0000-0000>) donde se figuren los datos de formación profesional y publicaciones, como mínimo.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

La publicación de los artículos en Horizonte Médico (Lima), en sus diferentes secciones; no significa que necesariamente, el Comité Editor se solidarice con las opiniones vertidas por él o los autores.

PAGOS POR PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS

La revista Horizonte Médico (Lima) no realiza cobros de cargos o tasas (Article Processing Charging - APC) a los autores por la recepción, revisión, procesamiento editorial ni publicación de los artículos sometidos

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y direcciones de correo electrónico de los autores se usarán exclusivamente para los fines declarados por Horizonte Médico (Lima) y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

II. ESTRUCTURA DE LOS ARTÍCULOS

Editorial: Se presentan a solicitud del Editor de la revista Horizonte Médico (Lima), su contenido se referirá a los artículos publicados en el mismo número de la revista o tratarán de un tema de interés según la política editorial.

Artículo original: Artículos de investigación inédito sobre una materia relacionada con el campo científico, técnico, humanístico o ético deontológico de la medicina. Tiene la siguiente estructura: resumen estructurado, con un máximo de 300 palabras; palabras clave; introducción; material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas.

Original breve: Son productos preliminares de investigaciones en curso o informes de brotes que por su importancia merecen ser difundidas. Tiene la siguiente estructura: resumen no estructurado; palabras clave; introducción; el estudio (que incluye “hallazgos” para mostrar los resultados); discusión y referencias bibliográficas. Límite: 150 palabras resumen, 2000 palabras de contenido, cuatro figuras o tablas y veinte referencias.

Artículo de revisión: Sintetiza, analiza y actualiza un tema del campo de la medicina, incluyendo las evidencias científicas; por ejemplo: la acción de la prostaglandina E2 en la maduración del cuello uterino. Deben redactarse según el siguiente esquema: Resumen en español e inglés, con un máximo de 250 palabras; palabras clave; desarrollo del tema; referencias bibliográficas

Caso clínico: Discusión de un caso de clínica médica o quirúrgica de interés diagnóstico, de observación rara o de evidente interés que amerite su publicación, como sería la discusión del primer caso de Dengue en Lima. Deben redactarse según el siguiente esquema: Resumen, con una extensión máxima de 125 palabras, y palabras clave. Breve introducción, comunicación o caso (s) clínico(s), discusión y referencias bibliográficas. La extensión total del artículo, incluyendo referencias bibliográficas, no debe ser mayor de seis (6) páginas escritas en una sola cara. Se aceptarán como máximo cuatro figuras y/o tablas.

Artículo de opinión: es un escrito que se caracteriza por la exposición y argumentación del pensamiento de una persona reconocida acerca de un tema relacionado con la medicina, como: Atención primaria de salud, enviada por el representante de la OPS en el Perú. Extensión no mayor de seis (6) páginas escritas en una sola cara. Incluye resumen y palabras clave.

Historia: es la narración y exposición de acontecimientos pasados trascendentes en el campo de la medicina, como la historia de la primera cesárea segmentaria practicada en el Perú. Extensión no mayor de ocho (8) páginas escritas en una sola cara. Incluye palabras clave.

Semblanza: bosquejo biográfico de un médico o personaje contemporáneo, cuya labor haya tenido particular influencia en el campo de la medicina o en el desarrollo de la enseñanza de esta disciplina en la USMP, en el Perú o en el mundo Extensión no mayor de seis (6) páginas escritas en una sola cara. Incluye palabras clave.

Carta al editor: el objetivo es enriquecer un artículo publicado en la revista Horizonte Médico (Lima), en sus dos últimos números. Deben tener una extensión máxima de dos páginas. Se aceptarán como máximo dos figuras y/o tablas. El número máximo de autores será cinco y de referencias bibliográficas no más de 10. Incluye palabras clave.

Las palabras clave incluidas en los manuscritos enviadas a cualquiera de las secciones deberán corresponder a términos controlados extraídos de los tesauros Descriptores en Ciencias de la Salud y MeSH (*Medical Subject Headings*) para español e inglés, respectivamente.

CONSIDERACIONES DE FIGURAS Y TABLAS

- **Figura:** Son dibujos, mapas, fotografías, diagramas, gráficos estadísticos, esquemas o cualquier ilustración que no sea tabla.
- **Tabla:** Deben contener la información necesaria, tanto en el contenido como en el título para poder interpretarse sin necesidad de remitirse al texto y tener solo líneas horizontales para separar el encabezado del cuerpo de la tabla, ningún caso debe incluir líneas verticales.

Nº	Consideraciones	Figura digitalizada por cámara fotográfica	Figura digitalizada por escáner
1º	Resolución (igual o mayor)	3 megapíxeles	600 dpi o ppp
2º	Formato o extensión	JPG, BMP o TIF	JPG, BMP o TIF

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias bibliográficas, deben insertarse en el texto, ordenados correlativamente según su aparición, y se escribirían siguiendo las Normas de Vancouver (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). El autor debe considerar solo aquellas fuentes a las que recurrió en la redacción del texto A continuación se presentan algunos ejemplos:

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

Libros y monografías

Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Capítulo o parte de un libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/ Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Artículo de revista

Autores del artículo (6 aut. máximo, et al). Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Página web

Sede Web [Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de comienzo (si se conoce) [fecha de última actualización (si se conoce); fecha de nuestra consulta]. Disponible en: URL de la web

III. CONSIDERACIONES ÉTICAS EN INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN

ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

La revista se ciñe a los estándares de ética vigentes en la investigación y publicación científica, ya sea durante el proceso de revisión o posterior a ello; se procederá a seguir las recomendaciones del *Committee on Publication Ethics* (www.publicationethics.org).

Entre las formas más usuales de faltas éticas en las publicaciones que condenamos se encuentran el plagio, autoría honoraria o ficticia, manipulación de datos e intento de publicación duplicada o redundante; por lo que la revista utiliza la detección de plagio o similitud de copia a través del uso de un programa informático.

En caso de existir alguna duda y/o controversia al respecto, estas serán evaluadas y solucionadas por el Comité Editor de la revista Horizonte Médico (Lima), según lo señalado en las siguientes normas y organismos internacionales: Declaración de Helsinki 2013, Organización Mundial de la Salud OMS, The Council for International Organization of Medical Science - American College of Epidemiology Ethics Guidelines, Health Research Ethics Authority (Canada).

IV. PROCESO EDITORIAL

Los artículos serán presentados y puestos a consideración del Comité Editor, que está conformado por un equipo multidisciplinario de expertos miembros de instituciones destacadas en investigación. El Comité Editor decidirá si el artículo corresponde a la línea editorial de la revista Horizonte Médico (Lima) y si requiere pasar a un proceso de revisión por pares, de lo contrario será devuelto al autor.

REVISIÓN POR PARES

Los artículos son evaluados inicialmente de acuerdo con los criterios de la revista Horizonte Médico (Lima), la que busca garantizar la calidad e integridad de la revisión de los artículos a publicar. Los artículos pasan por una revisión por pares (internos y externos); expertos del mismo campo de los autores. La participación de los revisores en todos los casos es anónima y *ad honorem*.

Los evaluadores no conocen la identidad de los autores de los artículos, y los autores no conocen la identidad de los evaluadores, este tipo de revisión por pares se conoce como doble ciego (*double blind peer review*).

Los manuscritos remitidos para las secciones de artículos originales, original breve, revisión, caso clínico y artículo de opinión son evaluados por el par revisor. El editorial, historia, semblanza y carta al editor, son evaluados sólo por el Comité Editor salvo casos que se requiera una evaluación de un revisor externo.

La calificación de los revisores puede ser: a) se recomienda la publicación sin modificaciones; b) debe publicarse después de realizadas ciertas correcciones y mejoras; c) debe rechazarse por el momento, pero con recomendaciones para su revisión y presentación de una nueva versión; d) debe rechazarse con observaciones invalidantes.

En función de las observaciones realizadas por los revisores, el Comité Editor decidirá la publicación del artículo, su rechazo o el envío de sugerencias al autor.

RESPUESTA A OBSERVACIONES

El autor debe enviar la versión corregida, señalando los cambios realizados y las respuestas a los comentarios de los revisores, teniendo como plazo para responder, treinta días.

Es potestad del Comité Editor volver a enviar el artículo corregido al par revisor antes de considerar su publicación, si las sugerencias realizadas han sido resueltas favorablemente, se procederá a la publicación del artículo.

El tiempo promedio del proceso editorial, desde la recepción del manuscrito hasta la publicación, varía entre dos a cuatro meses.

PROCESO FINAL

Los artículos que son aprobados pasarán el proceso final de edición. Las pruebas de imprenta serán presentadas a los autores para el control del mismo; los cambios que se puedan realizar solo serán en corrección de estilo, corrección del inglés, etc.; más no de contenido. Las pruebas deben ser devueltas dentro de siete días por los autores, de no ser así, se dará por aceptada la versión final.

CALENDARIO DE EVENTOS

XIII
Congreso Nacional Bienal
de Medicina del Sueño

17 al 19 de octubre 2019
 Curso pre-congreso 16 de octubre.

El objetivo de este evento es reunir profesionistas de la salud interesados en el desarrollo de medicina en sueño en México.

Costos:
 Antes del 31 de agosto - 1200
 Del 1 al 30 de septiembre - 1500
 Del 1 al 16 de octubre - 1800
 Socios vigentes - 1200
 Estudiantes - 1000
 MXN

sede por definir
 Informes: socmexsue@gmail.com

JORNADA INTERNACIONAL
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

22, 23 y 24
AGOSTO 2019

DELFINES
 A.A.A. & HOTEL LA UNIVERSIDAD COSTA
LIMA - PERÚ

Más Información

XXIII
REUNIÓN NACIONAL DE
MORFOLOGÍA
 Dr. C. Dora Virginia Chávez Corral

DEL 23 AL 27 DE SEPTIEMBRE
 CHIHUAHUA, CHIH.

CONGRESO MUNDIAL DE LA UNESCO ANATOMÍA DIGITAL
XII CONCURSO NACIONAL ESTUDIANTIL DE MORFOLOGÍA

ANA
 ASOCIACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA ARGENTINA

XXI CONGRESO ARGENTINO
DE NEUROPSIQUIATRÍA

17º Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría
 X Congreso Argentino de Psiquiatría

2-3-4
SEPT
2019

Buenos Aires, Argentina

CURSO PRE-CONGRESO
31 AGOSTO 2019
 Aula Magna - Facultad de Medicina
 Universidad de Buenos Aires
 Buenos Aires, Argentina

9 y 10 SEPTIEMBRE 2019
 CASTRO, CHILOÉ / Hotel Enjoy

PROGRAMA

Jornada 2019
MEDICINA CRÍTICA,
URGENCIAS Y
ULTRASONIDO
del Sur

Director:
 Dr. Nicolás Urrutia

Coordinador:
 Dr. Octavio Aldea

L Congreso Peruano de Ortopedia y Traumatología

18 al 21
de Setiembre
2019

"Dr. Roberto Temple Seminario"

SOCIETAT PERUANA DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA
 "Creciendo juntos"

RETOS EN SALUD GLOBAL

XI Congreso
Sociedad Española de
Medicina Tropical y
Salud Internacional
(SEMTSI)

RETOS EN SALUD GLOBAL
 Avila, 27-30 octubre de 2019