VOLUMEN 20
Nº 1 enero - marzo 2020
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

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 la FMH de la USMP

COMITÉ EDITOR

Thomas G. Allison, PhD MPH
Consultant in Cardiovascular Diseases and Internal Medicine Director of Stress Testing and Direcxtor of Sports Cardiology Mayo Clinic. USA
Julio Abugattas Saba
Doctor en Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Noeplásicas
José Carhuancho Aguilar
Médico Cirujano, Doctor en Educación, Director del Departamento Académico FMH-USMP
Jorge Julio Castillo, MD
Clinical Director Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia Division of Hematological Malignancies Dana-Farber Cancer institute Associate Profesor Harvard Medical School
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
Médica Cirujana / Doctora en Medicina
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 Dermatoscopía
Teodoro Oscanoa Espinoza
Doctor en Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Francisco Magno Herrera Gómez
PhD Universidad de Valladolid - España
Especialista en Nefrología, especialista en Inmunología
Master Universitario en riesgo cardiovascular

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 Clínicas de 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)
Practicien Hospitalier P.H. des Hopitaux de France
Chef de Unité de Medicine Foetale Hopital Hasenrain de Mulhouse
Chargé des cours á la Faculté de Médicine 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 Geriatría. 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: Instituto de Investigación. FMH,USMP.
Año: 2020

USMP UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES | FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

HORIZONTE MÉDICO (Lima)

Volumen 20, número 1, enero - marzo 2020

Horizonte Médico (Lima), Horiz Med (Lima) es una publicación triimestraql 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 publicaciópn 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 distributye gratuitamente y por canje. Además, está disponible a texto completo en la siguiente página web: http:/www.horizontemedico.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 lols 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 2020 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: Lettera Gráfica S.A.C.
Av. Arboleda N.º 431
Atw, Lima 3, Perú.
Teléfonos: 340-2200
ventas@letteragrafica.com.pe

Dirección: Av. El corregidor 1531, La Molina. Lima, Perú
Teléfonos: 365-2300, 365-2574, 365-3640 - Anexo: 182

HORIZONTE MÉDICO

Volumen 20 número 1, enero - marzo 2020

CONTENIDO

EDITORIAL

Coronavirus y las amenazas a la salud mundial
Frank Lizaraso Caparó; José Carlos Del Carmen Sara.....4

ARTÍCULOS ORIGINALES

Efectividad del vendaje neuromuscular propioceptivo en pacientes con dolor cervical mecánico crónico en un hospital estatal, Lima, Perú
Violeta Del Aguila Torres; Janelle Lermo Fajardo; Cristhian Santiago Bazán.....6

Deserción del Programa Control de Crecimiento y Desarrollo en niños menores de 3 años del Hospital Santa Isabel - El Porvenir. Trujillo, La Libertad 2017
Nadia Seijas Bernabé; Ana Cecilia Guevara Sánchez; Vilma Altemira Flores Castillo.....12

Programa Articulado Nutricional y su impacto en la desnutrición crónica en menores de cinco años Dirección Regional de Salud Callao 2009-2015
Keila Shajian-Torres; José Garay-Uribe; Ricardo Carreño-Escobedo.....20

Personalidad situacional y síndrome de *burnout* en trabajadores de una institución especializada en rehabilitación
María del Carmen Rodríguez Ramírez; Pedro Enrique Reátegui-Vargas.....30

Actitud, motivación y ansiedad y su relación con el rendimiento académico en estudiantes del Posgrado. Universidad César Vallejo 2017
Miryam Griselda Lora Loza.....37

Factores asociados a complicaciones quirúrgicas en pacientes adultos mayores con neoplasias gastrointestinales del Centro Médico Naval
Xiomara Paredes Terrones; Carolina Pérez-Agüero; Fernando M. Runzer-Colmenares; José F. Parodi.....45

Prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno- infantil de Lima
Daniel Angel Córdova Sotomayor; Clara Guadalupe Chávez Bacilio; Elisabet Winiferson Bermejo Vargas; Ximena Nicole Jara Ccorahua; Flor Benigna Santa Maria Carlos.....54

Estrés oxidativo por humo de leña en mujeres nativas de gran altura - 3850 m s. n. m.
Ingrid Gaby Melgarejo-Pomar; Elfride Balanza-Erquicia; Jesús Santiago Gómez-Mendivil; LizethTorrez-Colmena.....61

ARTICULO DE REVISIÓN

Agranulocitosis inducida por clozapina
Julio César Luque Espino; Teodoro Julio Oscanoa Espinoza.....69

Persistencia bacteriana: un fenotipo celular de importancia clínica en infecciones crónicas y recurrentes
Danny-Omar Suclupe-Campos; Franklin-Rómulo Aguilar-Gamboa.....77

CASO CLÍNICO

Disfunción cardiaca subclínica en pacientes oncológicos: reporte de un caso
Enrique Ruiz-Mori; Leonor E. Ayala-Bustamante; Edgar Quispe Silvestre; Rowel Rolando Rivas Flores; Jorge Vicente Burgos Bustamante.....88

HORIZONTE MÉDICO

Volume 20, issue 1, january - march 2020

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

Coronaviruses and global health threats
Frank Lizaraso Caparó; José Carlos Del Carmen Sara.....4

ORIGINAL ARTICLES

Effectiveness of the proprioceptive neuromuscular taping in patients with chronic mechanical neck pain at a state hospital in Lima, Peru
Violeta Del Aguila Torres; Janelle Lermo Fajardo; Cristhian Santiago Bazán.....6

Withdrawal from the Growth and Development Control Program in children under 3 years of age at the Hospital Santa Isabel - El Porvenir. Trujillo, La Libertad 2017
Nadia Seijas Bernabé; Ana Cecilia Guevara Sánchez; Vilma Altemira Flores Castillo.....12

The Articulated Nutritional Program and its impact on chronic malnutrition in children under five years of age. Dirección Regional de Salud Callao, 2009-2015
Keila Shajian-Torres; José Garay-Uribe; Ricardo Carreño-Escobedo.....20

Situational personality and *burnout* syndrome in workers of a rehabilitation center
María del Carmen Rodríguez Ramírez; Pedro Enrique Reátegui-Vargas.....30

Attitude, motivation and anxiety, and their relationship with the academic performance in graduate students. Universidad César Vallejo, 2017
Miryam Griselda Lora Loza.....37

Factors associated with surgical complications in elderly patients with gastrointestinal neoplasms at the Centro Médico Naval
Xiomara Paredes Terrones; Carolina Pérez-Agüero; Fernando M. Runzer-Colmenares; José F. Parodi.....45

Prevalence of acute respiratory infections in children under 5 years of age at a maternal-child health center in Lima
Daniel Angel Córdova Sotomayor; Clara Guadalupe Chávez Bacilio; Elisabet Winiferson Bermejo Vargas; Ximena Nicole Jara Ccorahua; Flor Benigna Santa Maria Carlos 54

Oxidative stress resulting from exposure to wood smoke among native women living at high altitude – 3,850 m a.s.l.
Ingrid Gaby Melgarejo-Pomar; Elfride Balanza-Erquicia; Jesús Santiago Gómez-Mendivil; Lizeth Torrez-Colmena.....61

REVIEW ARTICLE

Clozapine-induced agranulocytosis
Julio César Luque Espino; Teodoro Julio Oscanoa Espinoza.....69

Bacterial persistence: a cellular phenotype of clinical significance in chronic and recurrent infections
Danny-Omar Suclupe-Campos; Franklin-Rómulo Aguilar-Gamboa.....77

CLINICAL CASE

Subclinical cardiac dysfunction in cancer patients: a case report
Enrique Ruiz-Mori; Leonor E. Ayala-Bustamante; Edgar Quispe Silvestre; Rowel Rolando Rivas Flores; Jorge Vicente Burgos Bustamante.....88

Coronavirus y las amenazas a la salud mundial
Coronaviruses and global health threats

Frank Lizaraso Caparó [1,b,c,d]; José Carlos Del Carmen Sara* [1,a,e]

Desde mediados del siglo XIX, frente a las epidemias de cólera que arrasaron Europa, las autoridades sanitarias de los países afectados identificaron la necesidad de generar mecanismos que garanticen una máxima seguridad contra la propagación internacional de enfermedades, con una mínima interferencia en el tráfico mundial. En noviembre de 1924, durante la VII Conferencia Sanitaria Panamericana celebrada en La Habana, Cuba, los gobiernos de 21 repúblicas americanas firmaron y ratificaron el Código Sanitario Panamericano con dicho objetivo, sostenido en la cooperación de los gobiernos, que estimulaba el intercambio de información, y fortalecía las acciones de Salud Pública y la adopción de medidas utilizadas en los puntos de entrada.

En el año 1951 los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptaron el Reglamento Sanitario Internacional que, luego de diversas revisiones y actualizaciones, condujo a un acuerdo internacional jurídicamente vinculante, suscrito en el año 2005 por 196 países, que incluían a todos los estados miembros de la OMS con el objetivo de ayudar a la comunidad internacional a prevenir y dar respuesta a los riesgos graves para la salud pública que tengan la capacidad de cruzar fronteras y amenazar a la población mundial [(1)].

A pocas horas de celebrar el inicio del nuevo año 2020, la OMS fue informada por las autoridades de China de 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, que afectaba a personas vinculadas con un mercado de productos marinos y de venta de animales. Pocos días después se comunicó la identificación de un nuevo coronavirus como posible agente etiológico, distinto al *SARS-CoV*, *MERS-CoV*, influenza y otras infecciones respiratorias que habían afectado a diversos países de la región, que se ha denominado como *"2019-nCoV"* [(2)].

El 30 de enero de 2020, el Comité de Emergencia para el Reglamento Sanitario Internacional de la OMS, declaró el brote de *2019-nCov* como una "Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional" (ESPII). Una semana después, ya habían sido reportados 24 554 casos confirmados a nivel global, de los cuales el 99,2 % se encontraban en China, y el 0,8 % restante 24 países en Asia, Australia, Europa y América del Norte, por lo que la OMS consideró el riesgo de propagación como "muy alto" en China y "alto" en el resto del mundo. Para este momento, el número de defunciones ascendía a 491, lo que implicaba una letalidad muy próxima al 2 % [(3)].

A pesar de las medidas adoptadas, durante la siguiente semana el número de casos y defunciones fue en aumento, llegando a 42 708 casos diagnosticados y 1017 fallecidos solo en China. Para esta fecha se contabilizaban 393 casos en 24 países y una muerte, con lo que alcanzó una letalidad de 2,36 %. Estudios realizados pudieron determinar que el 83 % de los casos fueron identificados como conglomerados familiares, otros provenían de escuelas, supermercados o lugares de trabajo, lo que traduciría una insuficiente "conciencia de protección", como no usar tapabocas u otras medidas de higiene recomendadas [(4)].

La ampliación de la definición de "caso confirmado de coronavirus" por parte de las autoridades sanitarias, para incluir los "casos clínicamente diagnosticados", llevó a un incremento de 14 840 en un solo día. Sin embargo, especialistas de la OMS explicaron que esta decisión busca asegurar una mayor precisión en el control de la enfermedad. Para esta fecha, se anunció el cambio de denominación de la enfermedad provocada por el *2019-nCoV*, como COVID-19.

Aun cuando se trata de un proceso que se encuentra en curso, el estado actual de la situación nos permite destacar algunos elementos que resultan relevantes para los tomadores de decisiones y todos quienes compartimos algún rol en los sistemas de salud de los países, sea desde el campo asistencial, académico, de gobierno, o como parte de una comunidad amenazada por el riesgo de enfermar. Desde cualquier perspectiva, nos queda claro que, en primer lugar, las fronteras entre países y continentes han sido superadas, cada vez más, por el alto y rápido flujo del tránsito internacional. Esto conlleva a la necesidad de concebir,

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
a Director de la Unidad de Posgrado.
b Editor de Horizonte Médico (Lima).
c Decano.
d Doctor en Medicina, Máster con mención en Cirugía Plástica.
e Doctor en Salud Pública.
*Autor corresponsal

con mayor interés, un "sistema sanitario internacional" que, a la luz del reglamento que lo orienta, nos permita responder de manera adecuada, oportuna y coordinada frente a una nueva amenaza cuyos efectos nos sean aún desconocidos.

Por otro lado, es posible evidenciar que las amenazas de propagación de nuevas enfermedades -como el reciente brote de coronavirus denominado "Síndrome Respiratorio del Oriente Medio" (MERS) ocurrido en Corea- pueden ocasionar grandes pérdidas socioeconómicas [5] o incrementar un riesgo de recesión en la economía de un país, como el pronosticado en Alemania, por Stefan Schneider, economista jefe para Alemania del Deutsche Bank, quien también señala que podría tener un efecto global en razón a la reducción de la esperanza de recuperación de la economía china [6]. Estos hechos muestran aún más la importancia de un efectivo y oportuno abordaje de riesgos que debe involucrar, no solo a las autoridades sanitarias, sino también a los responsables de la economía, comercio, producción y en general a los gobiernos en su conjunto.

Finalmente, más allá de los esfuerzos tecnológicos que podrían conllevar al desarrollo de posibles vacunas o fármacos que fortalezcan la respuesta a una amenaza originada por un nuevo agente patógeno, las medidas de prevención del contagio resultan siempre indispensables para limitar su propagación en una etapa inmediata. Lavarse las manos frecuentemente con jabón durante 20 segundos, como mínimo; si no es posible, utilizar un desinfectante de manos que contenga 60 % de alcohol por lo menos, evitar el contacto con personas enfermas, quedarse en casa si se está enfermo, cubrirse la boca y nariz cuando se tose o estornuda con un pañuelo desechable o la flexura del codo, y limpiar y desinfectar frecuentemente los objetos y superficies planas son medidas que deben formar parte de una cultura de prevención en toda persona, familia o comunidad; así mismo, debe prestarse especial atención a estas medidas de higiene cuando se visite mercados de animales vivos, productos frescos, productos de animales, así como comer carne cruda o poco cocida, en particular, cuando nos encontremos frente a un nuevo brote, en el que aún no ha sido reconocido su origen o mecanismos de transmisión.

Cabe señalar que las particulares condiciones de la ciudad de Wuhan, donde se inició el brote, contaminación y sobrepoblación, permitieron la rápida y elevada propagación de un virus cuyo "número reproductivo básico" (R0) –valor por el cual se estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población- era, aproximadamente, 2, un tanto mayor al de la influenza que es de 1,5 y bastante inferior al de la varicela (R0=11) y al del sarampión (R0=16). A su vez, ya que China es un país con capacidad de enviar vuelos hacia todo el mundo, el riesgo de propagación se incrementó, por lo que fue considerado como alto, aun en países de Latinoamérica donde, si bien nos encontramos menos expuestos que los países de Asia, Estados Unidos, Europa u Oceanía, la aparición de casos en la región parece inevitable, por lo que debemos estar alertas y fortalecer nuestros sistemas de vigilancia epidemiológica, así como las estrategias de detección temprana y aislamiento de los casos sospechosos que pudieran presentarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. CD50/INF6. Implementación del Reglamento Sanitario Internacional; 2005. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CD50-INF-6-A-s.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Reporte de situación N° 15: Nuevo Coronavirus (2019-nCoV); 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf?sfyrs-n=88fe8ad6_2
3. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (2019-nCoV); 2020. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51567-5-de-febrero-de-2020-nuevo-coronavirus-ncov-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=es
4. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet. 2020; S0140-6736(20): 30260-9.
5. Lee C, Ki M. Strengthening epidemiologic investigation of infectious diseases in Korea: lessons from the Middle East Respiratory Syndrome outbreak. Epidemiol Health. 2015; 37: e2015040.
6. DeutscheBank.com. Coronavirus podría llevar a Alemania a la recesión. Europa al Día (Política); 2020. Disponible en: https://www.dw.com/es/deutsche-bank-coronavirus-podr%C3%ADa-llevar-a-alemania-a-la-recesi%C3%B3n/a-52354358

Correspondencia:
José Carlos Del Carmen Sara
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531 - La Molina. Lima, Perú
Teléfono: 3650483
Correo electrónico: jdelcarmens@usmp.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 https://orcid.org/0000-0002-0866-5803
José Carlos Del Carmen Sara https://orcid.org/0000-0002-8188-3276

Efectividad del vendaje neuromuscular propioceptivo en pacientes con dolor cervical mecánico crónico en un hospital estatal, Lima, Perú

Violeta Del Aguila Torres [1]; Janelle Lermo Fajardo [1]; Cristhian Santiago Bazán* [2]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la influencia de la aplicación del vendaje neuromuscular propioceptivo (VNP) en pacientes con dolor cervical mecánico crónico (DCMC) en un hospital estatal, Lima, Perú.
Materiales y métodos: Estudio de enfoque cuantitativo, de tipo cuasi experimental y de corte longitudinal, prospectivo realizado entre abril y junio del 2018. La muestra estuvo formada por 30 pacientes, divididos en dos grupos de 15 participantes cada uno: el grupo experimental (en que se aplicó el VNP) y un grupo control (que empleó el tratamiento convencional). En ambos grupos se consideró una evaluación de entrada y una evaluación de salida. Para evaluar el dolor se utilizó la escala análoga del dolor y para medir el grado de discapacidad se empleó el cuestionario de índice de discapacidad cervical. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata v13.0 (con la prueba t Student) que confirma la diferencia significativa que existe entre los promedios del pretest y el postest.
Resultados: La aplicación del VNP influye estadísticamente en la disminución del dolor cervical mecánico crónico (p=0,000) y una mejora del índice de discapacidad cervical (p=0,000).
Conclusiones: Se demostró una influencia estadísticamente significativa en la disminución del dolor cervical y el índice de discapacidad en pacientes con DCMC. Por lo tanto, este procedimiento se debería considerar como parte del tratamiento de DCMC.

Palabras clave: Dolor de cuello; Fisioterapia; Modalidades de fisioterapia (Fuente: DeCS BIREME).

Effectiveness of the proprioceptive neuromuscular taping in patients with chronic mechanical neck pain at a state hospital in Lima, Peru

ABSTRACT

Objective: To determine the influence of applying a proprioceptive neuromuscular taping (VNP) on patients with chronic mechanical neck pain (DCMC) at a state hospital in Lima, Peru.
Materials and methods: A quantitative-approach, quasi-experimental, longitudinal, prospective study conducted between April and June 2018. The sample consisted of 30 patients divided into two groups of 15 participants each: an experimental group (in whom the VNP was applied) and a control group (in whom the conventional treatment was applied). Both groups underwent a pretest and a posttest. Pain was evaluated by the analogue pain scale and the degree of disability was measured by the neck disability index questionnaire. The statistical analysis was performed using the Stata 13 program and the Student's t-test, which confirms that there is a significant difference between the pretest and posttest averages.
Results: The application of the VNP statistically influences the reduction of the chronic mechanical neck pain (p = 0.000) and the improvement of the neck disability index (p = 0.000).
Conclusions: A statistically significant influence was shown on the reduction of neck pain and the disability index in patients with DCMC. Therefore, this medical procedure should be taken into consideration as part of the DCMC treatment.

Keywords: Neck pain; Physical therapy; Physical therapy modalities (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Católica Sede Sapientiae. Lima, Perú.
2 Centro de Rehabilitación Integral Física Funcional. Lima, Perú.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

El dolor cervical crónico (DCMC) conlleva una gran variedad de signos y síntomas como la tensión neural y las alteraciones conductuales. Este tipo de lesión es frecuente en la práctica médica y su recuperación presenta un alto costo para los pacientes [1-3].

Este padecimiento tiene un impacto en el estado funcional del paciente, interfiere en las actividades básicas como el sueño, el descanso o ambas, el cuidado personal y las actividades laborales. Si consideramos que la zona cervical es una región de alto riesgo, el DCMC puede convertirse en una causa común de discapacidad y absentismo laboral [4].

En los pacientes con DCMC, generalmente se observa rigidez en los grupos musculares del cuello como en la porción superior del trapecio, las escápulas elevadoras y los músculos esternocleidomastoideos (ECOM), lo que ocasiona la limitación del movimiento [5], así como una disminución de la fuerza de los músculos flexores y extensores cervicales [6].

La cervicalgia tiene, fundamentalmente, un origen mecánico, es ocasionada por posturas mantenidas de cabeza, brazos, o ambos, por sostener o cargar pesos de manera estática, realizar movimientos repetitivos de la columna cervical o de los miembros superiores, así como no realizar pausas o descansos en la actividad laboral del individuo. Si la lesión es constante y repetida podría dañar los discos intervertebrales y hasta las vértebras, lo que ocasiona una lesión nerviosa, enfermedades reumáticas y traumatismos que dan lugar a irritación de los nervios [7,8].

Existen factores que predisponen al dolor de cuello como el uso de la computadora [9], uso de mensajería móvil [10], carga laboral [11], posturas inadecuadas, cambios degenerativos, lesiones y otras afecciones que generan, en forma directa o indirecta, episodios de dolor cervical [12], acompañados de una limitación de la movilidad y funcionalidad del cuello. Por lo expuesto, estos factores pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud.

En la actualidad existen diversos tipos de abordaje para el tratamiento del DCMC, entre ellos, la intervención de la aplicación de la terapia física y rehabilitación, que es un medio eficaz en el tratamiento para el tratamiento de este cuadro [13].

El VPN es una técnica utilizada en fisioterapia y rehabilitación creada en 1979 por el Dr. Kenzo Kase. Consiste en un vendaje elástico autoadhesivo que permite la recuperación de la parte lesionada sin disminuir su función corporal y que se ha empleado en el manejo de muchas alteraciones del sistema musculoesquelético [14].
El VNP es una herramienta complementaria en la intervención terapéutica tanto en deportistas como en pacientes que padecen algún tipo de lesión musculoesquelética; su aplicación permite un menor riesgo para el paciente y su pronta recuperación con el menor número de secuelas [15].

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

La investigación tiene un enfoque cuantitativo. Es un estudio cuasiexperimental con diseño de tipo longitudinal. La muestra fue de 30 pacientes diagnosticados con DCMC, que se organizaron en dos grupos de estudio: el grupo control (n=15) y el grupo experimental (n=15). Los criterios de inclusión fueron presentar dolor cervical mecánico, aceptar participar libremente en el estudio, previa firma del consentimiento informado, no haber tenido alguna intervención quirúrgica a nivel de la región cervical, algún tipo de traumatismo, enfermedad degenerativa, o ambos.

Entre los criterios de exclusión estuvo no otorgar el consentimiento informado, haber tenido una intervención quirúrgica a nivel cervical, padecer artrosis cervical, degeneración osteoarticular, o ambas; presentar algún tipo de problema genético, congénito, o ambos; se excluyó también a los pacientes que hayan sufrido un traumatismo (síndrome de latigazo, fractura cervical) o algún dolor por cuestiones neurológicas (polineuropatía diabética, ACV). En el grupo control se aplicó la terapia convencional y en el grupo experimental se empleó el VNP.

Variables y mediciones

Las variables utilizadas en el estudio fueron el dolor cervical que se midió con la escala visual análoga del dolor (EVA), y la discapacidad cervical que se calculó con el índice de discapacidad cervical (IDC). Ambas variables se midieron en los grupos en una evaluación inicial (pretest) y una evaluación final (postest).

Para la obtención de la muestra se empleó la técnica de muestreo no probabilístico o criterio de los autores. Así mismo, las informaciones sociodemográfica y clínica se registraron en una ficha de recolección de datos.

El procedimiento en el grupo control (convencional) consistió en la aplicación de la compresa húmeda caliente (CHC), así como masoterapia, y también el estiramiento de la zona cervical.

El procedimiento se realizó en dos fases. En la primera a ambos grupos se les solicitó el consentimiento informado y se les explicó el procedimiento a seguir.

En el grupo experimental, en la sesión inicial de la segunda fase, se evaluó el dolor con EVA y la funcionabilidad del paciente con el IDC. De la segunda a la última sesión

se aplicó el VNP de color azul, lo que generó un efecto relajante y la disminución de la temperatura. El vendaje permaneció adherido por 5 semanas y se retiró. Luego se midieron, nuevamente, el dolor y la funcionabilidad con las mismas escalas. El vendaje neuromuscular propioceptivo fue colocado en dos músculos principales (fibras superiores del ECOM) con dirección de inserción a origen en forma "Y" (lo que genera un efecto de relajación muscular), que está indicado para zonas pequeñas o lineales, y se usa por encima del vientre muscular, sin sacarlo. Por otro lado, para una adecuada aplicación del VNP la piel fue limpiada con alcohol y rasurada, si era necesario.

En el grupo control, durante la segunda fase, se empleó el tratamiento convencional usado en fisioterapia y rehabilitación, que consistió en la aplicación de la compresa húmeda caliente (CHC), masoterapia y el estiramiento de la zona cervical. Por último, en la última sesión se miden nuevamente las variables ya expuestas.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de la información de los datos obtenidos se empleó el programa estadístico Stata v13.0. Se utilizó la estadística inferencial, y se comprobaron si los resultados postintervención son significativos frente a los datos obtenidos en la preintervención. Se aplicó la prueba de normalidad basada en la prueba de Shapiro-Wilk. Así mismo, se usó la prueba paramétrica de t Student para muestras relacionadas, con un nivel de significancia del 5 %.

Consideraciones éticas

Para realizar la investigación se tuvieron presentes las consideraciones bioéticas en la investigación científica (justicia, autonomía, beneficencia y no maleficencia). Además, antes de recolectar la información, se explicó a los participantes el procedimiento, la técnica aplicada en el estudio, los beneficios y riesgos de la investigación. Se garantizó el respeto a la privacidad y a la libre participación. Por otro lado, no hubo discriminación en el grupo de participantes.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que, al aplicar el vendaje neuromuscular propioceptivo (VNP), existe una mejora crónica, de acuerdo a la prueba paramétrica T Student para muestras independientes que muestra una diferencia estadísticamente significativa (p=0,000). Así mismo, en el grupo experimental, los pacientes obtuvieron mejores resultados en sus puntajes: antes de la aplicación del VNP (7,73 ± 2,12), y después de la aplicación del VNP (6,13 ± 1,12).

Tabla 1. Efectividad del vendaje neuromuscular propioceptivo y mejoría del dolor cervical crónico en pacientes de un hospital estatal. Lima, Perú

Estadístico	Grupo control	Grupo experimental	t Student
	T. convencional (n=15)	T. vendajeneuromuscular propioceptivo (n=15)	
Antes			
Media±DS	7,93 ± 1,43	7,73 ± 2,12	p=0,000
Después			
Media±DS	3,07 ± 1,53	6,13 ± 1,12	

En la tabla 2 se observa que al aplicar el vendaje neuromuscular propioceptivo (VNP) existe una mejora del índice de discapacidad cervical en los pacientes que padecen dolor cervical crónico, de acuerdo a la prueba paramétrica t Student para muestras independientes. Se presenta una diferencia estadísticamente significativa (p=0,000). Además, en el grupo experimental los pacientes obtuvieron mejores resultados en sus puntajes antes de la aplicación del VNP (35,66 ± 3,19), así como después de la aplicación del VNP (29,8 ± 3,09).

Tabla 2. Efectividad del vendaje neuromuscular propioceptivo (VNP) y disminución del índice de discapacidad cervical en pacientes que padecen dolor cervical crónico atendidos en un hospital estatal. Lima, Perú

	Grupo control	Grupo experimental	t Student
	T. convencional (n=15)	T. vendaje de neuromuscular propioceptivo (n=15)	
Antes			
Media±DS	34,3 ± 1,43	35,66 ± 3,19	p=0,000
Después			
Media±DS	16,23 ± 5,61	29,8 ± 3,09	

DISCUSIÓN

El dolor cervical es una lesión musculoesquelética que puede llevar a la discapacidad en el individuo. Es causado por múltiples factores y se puede presentar a cualquier edad. En la actualidad, ha aumentado el número de casos en edades tempranas (niños y adolescentes) [16,17].

El dolor se localiza en la zona posterior o posterolateral de la región cervical (cuello) y se manifiesta de forma gradual. Los síntomas clínicos incluyen dolor y rigidez en el cuello, cefalea, mareos, y dolor que se propaga a los hombros y a las extremidades superiores. Los episodios recurrentes son comunes [18].

La cervicalgia tiene, mayormente, un origen mecánico, es ocasionada por posturas mantenidas de cabeza, brazos, o ambos, por sostener o cargar pesos de manera estática, realizar movimientos repetitivos de la columna cervical o los miembros superiores, y también por no realizar pausas o descansos en el trabajo. Además, si la alteración mecánica es constante y repetida, se observa daño de los discos intervertebrales y hasta de las propias vértebras, lo que ocasiona una lesión nerviosa. El envejecimiento, las enfermedades reumáticas y los traumatismos dan lugar a una irritación de los nervios [19,20].

La cervicalgia mecánica tiene un impacto en el estado funcional del paciente, interfiere en las actividades básicas tales como el sueño o el cuidado personal, así como en las actividades laborales y es, también, una causa común de discapacidad y absentismo laboral [4].

El VNP es conocido como una técnica novedosa y popular utilizada en la actualidad en múltiples tratamientos en los diferentes campos de las ciencias de la salud, la fisioterapia y en el deporte, y que se emplea para prevenir y rehabilitar lesiones, etc. Esta técnica supera en gran medida a los vendajes tradicionales (vendas elásticas y rígidas), ya que actúa sobre cinco sistemas fisiológicos: fascia, piel, músculo, articulaciones y sistemas circulatorio y linfático [19,20].

El efecto del VNP fue más eficaz que el del tratamiento convencional. Así mismo, influyó en la mejora y en la disminución del dolor cervical mecánico. En nuestro estudio, se ha podido evidenciar la efectividad del VNP en este tipo de pacientes, al igual que en las investigaciones de Ay [21], Antúnez Sánchez [22], Puerma-Castillo [23] y Azatcam [24].

En cuanto a la disminución del dolor, la aplicación del VNP ha tenido un mejor resultado como medio de tratamiento no invasivo al dolor cervical crónico, como también reportan El-Abd [25] y Öztürk [26]. La estimulación de los receptores nerviosos de la piel a través del VNP produce señales de tacto y presión, en donde las fibras alfa y beta crean un bloqueo en la transmisión del impulso doloroso; de esta manera, se proporciona información mucho antes de la llegada de las vías del dolor. Por lo tanto, el efecto analgésico se da porque las fibras alfa y beta, que son estimuladas por el vendaje neuromuscular propioceptivo y que son de conducción rápida, llegan primero a los centros nerviosos espinales y supraespinales, lo que impide que otras sensaciones, en este caso las dolorosas, sean percibidas [14].

Por otro lado, al aplicar el VPN se ha evidenciado un efecto estadísticamente significativo en cuanto a cambios en la limitación funcional del paciente, hallazgo del que también informan Copurgensli [27], Saavedra-Hernández [28], Saavedra-Hernández [29] y Kavlak [30]. La limitación funcional es un problema causado por el dolor cervical, por lo que es necesario conocer los factores que influyen sobre la capacidad funcional ya que una intervención temprana

evitaría la progresión de la discapacidad, mejoraría el estado de salud y la calidad de vida, con el desarrollo de estrategias para mitigar este problema [31].

El estudio contó con los recursos humanos y materiales necesarios, con la disponibilidad de los pacientes del nosocomio, y se consideraron los principios bioéticos en investigación. Las limitaciones del estudio fueron el cálculo de la muestra no probabilística, que no permite generalizar los resultados; además, no se realizó seguimiento a los participantes, lo que se puede recomendar para próximos estudios.

Sobre la base de los resultados, se concluye que el grupo al que se le aplicó el VNP, tuvo un resultado más eficaz, en comparación con el grupo que recibió el tratamiento convencional: se evidencio que el vendaje neuromuscular propioceptivo influye en la mejora y en la disminución del dolor cervical mecánico y en la disminución del índice de discapacidad cervical.

Por último, se debe tener en consideración la aplicación del vendaje neuromuscular propioceptivo en pacientes con dolor cervical mecánico en los diferentes nosocomios públicos y privados como parte de la intervención fisioterapéutica.

Contribuciones de los autores: VDAT, JLF y CSB han participado en la concepción y diseño del estudio, recolección de datos, obtención de resultados, análisis e interpretación de los datos, redacción del informe, revisión crítica del manuscrito, asesoría estadística, técnica o administrativa, y aprobación de versión final informe.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ariza Mateos MJ, Rodríguez Torres J, Negrín Ventura S, Cabrera Martos I, López López L, Valenza MC. Relación entre el perfil clínico y la tensión neural en personas con dolor cervical crónico. Rev Fisioterapia. 2018; 40(4): 192-8.
2. Gross A, Kay TM, Paquin JP, Blanchette S, Lalonde P, Christie T, et al. Exercises for mechanical neck disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
3. Kääriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, Lahelma E, Leino-Arjas P. Risk factors of chronic neck pain: a prospective study among middle-aged employees. Eur J Pain. 2012; 16(6): 911-20.
4. Selva F. El vendaje neuromuscular. Art Divulgatio. 2008; 4(1): 39.
5. Tas S, Korkusuz F, Erden Z. Neck muscle stiffness in participants with and without chronic neck pain: a shear-wave elastography study. J Manipulative Physiol Ther. 2018. 41(7): 580-8.
6. Pasinato F, Bordin J, Santos-Couto-Paz CC, Alves Souza J, Corrêa ECR. Cervical-scapular muscles strength and severity of temporomandibular disorder in women with mechanical neck pain. Fisioter Mov. 2016; 29(2): 269-78.
7. Saavedra Hernández M. Fisioterapia en la cervicalgia crónica, manipulación vertebral y kinesiotaping [Tesis]. Granada: Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Salud; 2012.
8. Hidalgo Medina AA. Prevalencia de la cervicalgia mecánica en los choferes profesionales de la cooperativa de transporte Vía Flores [Tesis]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud; 2018.
9. Grimby-Ekman A, Andersson EM, Hagberg M. Analyzing musculoskeletal neck pain, measured as present pain and periods of pain, with three different regression models: a cohort study. BMC Musculoskeletal Disord. 2009; 10: 73.
10. Gustafsson E, Thomée S, Grimby-Ekman A, Hagberg M. Texting on mobile phones and musculoskeletal disorders in young adults: a five-year cohort study. Appl Ergon. 2017; 58: 208-14.
11. Stenberg G, Lundquist A, Fjellman-Wiklund A, Ahlgren C. Patterns of reported problems in women and men with back and neck pain: similarities and differences. J Rehabil Med. 2014; 46(7): 668-75.
12. Beaulieu L, Valenzuela C. Evaluación y manejo del dolor cervical facetario. Rev Med Clin Condes. 2014; 25(5): 728-31.
13. Cerezo-Téllez E, Torres-Lacomba M, Mayoral-Del-Moral O, Pacheco-da-Costa S, Prieto-Merino D, Sánchez-Sánchez B. Health related quality of life improvement in chronic non-specific neck pain: secondary analysis from a single blinded, randomized clinical trial. Health Qual Life Outcomes. 2018; 16(1): 207.
14. Villota Chicaíza XM. Vendaje neuromuscular: efectos neurofisiológicos y el papel de las fascias. Rev Cienc Salud. 2014; 12(2): 253-69.
15. Calero Saa PA, Cañón Martínez GA. Efectos del vendaje neuromuscular: una revisión bibliográfica. Rev Cienc Salud. 2012; 10(2): 273-84.
16. Zhou L, Huang YY, Chen DY, Zhang D, Luo QS, Wang Y, et al. Correlation between both neck/shoulder and low back pain and daily behavioral habits among middle school students in Shenzhen. 2018; 39(4): 469-73.
17. Fares J, Fares MY, Fares Y. Musculoskeletal neck pain in children and adolescents: risk factors and complications. Surg Neurol Int. 2017; 8: 72.
18. Hsu YH, Chen WY, Lin H, Wang WT, Shih YF. The effects of taping on scapular kinematics and muscle performance in baseball players with shoulder impingement syndrome. J Electromyogr Kinesiol. 2009; 19(6): 1092-9.
19. Kernozek T, Durall CJ, Friske A, Mussallem M. Ankle bracing, plantar-flexion angle, and ankle muscle latencies during inversion stress in healthy participants. J Athl Train. 2008; 43(1): 37-43.
20. Lim C, Park Y, Bae Y. The effect of the kinesio taping and spiral taping on menstrual pain and premenstrual syndrome. J Phys Ther Sci. 2013; 25(7): 761-4.
21. Ay S, Konak HE, Evcik D, Kibar S. The effectiveness of Kinesio Taping on pain and disability in cervical myofascial pain syndrome. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017; 57(2): 93-9.
22. Antúnez Sánchez LG, De la Casa Almeid M, Rebollo Roldán J, Ramírez Manzano A, Martín Valero R, Suárez Serrano C. Eficacia ante el dolor y la discapacidad cervical de un programa de fisioterapia individual frente a uno colectivo en la cervicalgia mecánica aguda y subaguda. Aten Primaria. 2017; 49(7): 417-25.
23. Puerma-Castillo MC, García-Ríos MC, Pérez-Gómez ME, Aguilar-Ferrándiz ME, Peralta-Ramírez MI. Effectiveness of kinesio taping in addition to conventional rehabilitation treatment on pain, cervical range of motion and quality of life in patients with neck

pain: a randomized controlled trial. J Back Musculoskelet Rehabil. 2018; 31(3): 453-64.
24. Azatcam G, Atalay NS, Akkaya N, Sahin F, Aksoy S, Zincir O, et al. Comparison of effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation and kinesio taping added to exercises in patients with myofascial pain syndrome. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017; 30(2): 291-8.
25. El-Abd AM, Ibrahim AR, El-Hafez HM. Efficacy of kinesio taping versus postural correction exercises on pain intensity and axioscapular muscles activation in mechanical neck dysfunction: a randomized blinded clinical trial. J Sports Med Phys Fitness. 2017; 57(10): 1311-7.
26. Öztürk G, Külcü DG, Mesci N, Şilte AD, Aydog E. Efficacy of kinesio tape application on pain and muscle strength in patients with myofascial pain syndrome: a placebo-controlled trial. J Phys Ther Sci. 2016; 28(4): 1074-9.
27. Copurgensli C, Gur G, Tunay VB. A comparison of the effects of Mulligan's mobilization and kinesio taping on pain, range of motion, muscle strength, and neck disability in patients with cervical spondylosis: a randomized controlled study1. J Back Musculoskelet Rehabil. 2017; 30(1): 51-62.
28. Saavedra-Hernández M, Castro-Sánchez AM, Arroyo-Morales M, Cleland JA, Lara-Palomo IC, Fernández-de-Las-Peñas C. Short-term effects of kinesio taping versus cervical thrust manipulation in patients with mechanical neck pain: a randomized clinical trial. J Orthop Sports Phys Ther. 2012; 42(8): 724-30.
29. Saavedra-Hernández M, Arroyo-Morales M, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Castro-Sánchez AM, Puentedura EJ, et al. Short-term effects of spinal thrust joint manipulation in patients with chronic neck pain: a randomized clinical trial. Clin Rehabil. 2013; 27(6): 504-12.
30. Kavlak B, Bakar Y. Investigation of the efficacy of different physiotherapy methods for neck pain. J Musculoskeletal Pain. 2012; 20(4): 284-91.
31. Marengo MF, Schneeberger EE, Gagliardi S, Maldonado Cocco JA, Citera G. Determinantes de discapacidad funcional en pacientes con espondilitis anquilosante en Argentina. Rev Argent Reumatol. 2009; 20(3): 20-5.

Correspondencia:
Cristhian Santiago Bazán
Dirección: Jr. Tiahuanaco 1493 Urb. Lima, Perú.
Teléfono: 941703104
Correo electrónico: cristhiansantiagob@gmail.com

Recibido: 07 de marzo de 2019
Evaluado: 24 de junio de 2019
Aprobado: 03 de julio 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
Cristhian Santiago Bazán https://orcid.org/0000-0001-9073-4785
Violeta Del Aguila Torres https://orcid.org/0000-0002-4372-1559
Janelle Lermo Fajardo https://orcid.org/0000-0002-2992-7526

Deserción del Programa Control de Crecimiento y Desarrollo en niños menores de 3 años del Hospital Santa Isabel - El Porvenir. Trujillo, La Libertad 2017

Nadia Seijas Bernabé* [1, a]; Ana Cecilia Guevara Sánchez [1, b]; Vilma Altemira Flores Castillo [1, c]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la deserción del Programa Control de Crecimiento y Desarrollo en niños menores de 3 años del Hospital Santa Isabel - El Porvenir. Trujillo, La Libertad 2017.
Materiales y métodos: Investigación descriptiva correlacional de corte transversal. Se empleó como técnica la entrevista estructurada y como instrumentos la Guía de Recolección de Datos del Carné de Atención Integral del Niño y la Guía de Entrevista, la cual fue validada por análisis de Alfa de Cronbach y Kuder-Richardson. Se determinaron los porcentajes de deserción absoluta o relativa; asimismo, se investigaron los factores relacionados a los tipos de deserción, que fueron socioeconómicos, culturales y accesibilidad.
Resultados: La deserción absoluta fue de 65,2 % y la relativa, de 34,8 %. Respecto al factor socioeconómico, se encontró relación significativa entre la edad de la madre con los tipos de deserción. En el factor cultural, la adhesión al programa de salud y el nivel de estudios de la madre están asociados a los tipos de deserción; y en el factor accesibilidad, no se manifestó una relación significativa en el estudio.
Conclusiones: Se determinó que la deserción absoluta presentó el mayor porcentaje, con 65,2 %, mientras que la relativa fue de 34,8 %. Un factor socioeconómico (edad de la madre) y dos factores culturales (adhesión al programa de salud y nivel de estudios de la madre) presentan relación significativa a los tipos de deserción encontrados.

Palabras clave: Desistencia de madres; Crecimiento y desarrollo; Niños prescolares (Fuente: DeSC BIREME).

Withdrawal from the Growth and Development Control Program among children under 3 years of age at the Hospital Santa Isabel - El Porvenir. Trujillo, La Libertad 2017

ABSTRACT

Objective: To determine the withdrawal from the Growth and Development Control Program among children under 3 years of age at the Hospital Santa Isabel - El Porvenir. Trujillo, La Libertad 2017.
Materials and methods: The research had a descriptive, correlational and cross-sectional design. It used the structured interview technique and instruments such as the Data Collection Guide of the Comprehensive Child Care Card and the Interview Guide, which was validated by Cronbach's alpha and Kuder-Richardson formula. Absolute or relative percentages of withdrawal were determined. Additionally, socioeconomic, cultural and accessibility factors were examined in relation to the withdrawal types.
Results: Absolute and relative withdrawal were 65.2 % and 34.8 %, respectively. Regarding the socioeconomic factor, the age of the mother was found to be significantly related to the withdrawal types. In the cultural factor, adherence to the health program and the education level of the mother were associated with the withdrawal types. The accessibility factor did not show a significant relationship in the present study.
Conclusions: It was determined that the absolute withdrawal rate had the highest percentage (65.2 %) compared to the relative withdrawal rate (34.8 %). One socioeconomic factor (age of the mother) and two cultural factors (adherence to the health program and education level of the mother) have a significant relationship with the withdrawal types.

Keywords: Maternal withdrawal; Growth and development; Child, preschool (Source: MeSH NLM).

1 Universidad César Vallejo, Escuela de Enfermería. Trujillo, Perú.
a Bióloga, Magíster en Ciencias Biológicas, Mención Biotecnología Agroindustrial y Ambiental, Docente.
b Licenciada en Enfermería, Doctora en Salud Pública, Docente.
c Licenciada en Enfermería, Magíster en Ciencias de la Educación con mención en Investigación y Docencia, Docente.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo la población infantil ha sido materia de preocupación para diversas entidades estatales, no gubernamentales e incluso comerciales, sobre todo por problemas relacionados a la salud que conllevan a la morbilidad y mortalidad, y el Perú no es ajeno a ello.

Según el INEI, en 2018 la población total en el Perú se estima en 31 millones 237 mil 385 habitantes; de ellos, 10 millones 338 mil corresponden a la población infantil (aproximadamente 32 % de la población total) y el 33,5 % de esa población infantil está conformada por niños entre 0 y 5 años [1]. Esta considerable cantidad es una razón por la que el Estado la ha seleccionado como población relevante para establecer políticas y planes a su favor que se efectúan través de sus ministerios.

Uno de estos planes son los programas de salud. Cuando un niño nace, los establecimientos de salud entregan a la madre un formato de Control de Crecimiento y Desarrollo denominado Control CRED, que evalúa cómo se desarrolla el niño en esta etapa. Sin embargo, a pesar de este monitoreo en infantes menores de 4 años, la OMS reportó el año anterior que el 44 % de la población infantil padecía anemia.

Es un porcentaje bastante elevado, si se considera que esta enfermedad se puede controlar con una adecuada asesoría de un personal calificado y que puede repercutir en la salud futura de los niños [2]. Asimismo, la desnutrición es otro de los problemas de salud en el país; la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES - 2017) estableció que el 7,1 % de niños presentan desnutrición crónica en el sector urbano, y el 26,5 %, en el sector rural [3].

Ambos problemas pueden solucionarse mediante este control periódico realizado a los infantes, aunque algunas madres desconocen los beneficios que otorga este programa establecido por el Estado. Esto se refleja en la encuesta realizada por el INEI (ENDES) del primer semestre del año 2017 que revela que solo el 58,7 % de los niños menores de 4 años del área urbana cuentan con el Control de Crecimiento y Desarrollo (CRED) completo y, lo más sorprendente, es que el área rural cuenta con un porcentaje más favorable de 65,2 % [4].

Esta problemática ha sido abordada por diversos investigadores, como Benavente Arapa et al., que determinaron los factores relacionados a la deserción del control de crecimiento y desarrollo en niños menores de 4 años en la localidad de Paucarpata - Arequipa, y establecieron que factores socioeconómicos como la edad de la madre, edad del niño, estado civil y número de hijos no están relacionados con la deserción, y que las principales causas de deserción eran los factores culturales, el grado de instrucción de la madre y la falta de tiempo [5].

Quispe Ccallo et al. evaluaron la satisfacción de la calidad de atención por parte del personal de salud en relación con la deserción observada en niños menores de 3 años del Centro de Salud Mariscal Castilla - Arequipa. La investigadora, mediante la aplicación de encuestas, obtuvo los niveles de satisfacción de las madres, y determinó que el 86,7 % tenían un nivel medio de satisfacción por parte del personal de enfermería, a pesar de ello, al realizar el análisis de significancia, estableció que hay relación inversa entre la satisfacción y la deserción dada en ese centro de salud [6].

Diversos autores consideran a los factores biosocioculturales como causas principales de deserción; un estudio con madres que realizan controles en el Centro de Salud Víctor Larco reportó que el 56 % de niños prescolares desertaron del Control de Crecimiento y Desarrollo, y estableció que factores como grado de instrucción y nivel de conocimiento guardan una relación significativa con la deserción, mientras que la edad de la madre, paridad y ocupación no lo hacen [7].

Otro aspecto interesante relacionado al aumento de los índices de deserción de madres al control CRED es el número insuficiente de personal de enfermería para la atención, así mismo los horarios, los tiempos de espera y los quehaceres del hogar. Estos resultados fueron encontrados por Quevedo Saldaña, en su estudio en el Centro Materno Infantil Tablada de Lurín-Lima [8].

Príncipe Ateaga et al., en su estudio en el Centro de Salud Unión – Trujillo, establecen que los factores biosocioculturales relacionados a la edad de la madre del niño, número de hijos son predominantes en la decisión de desertar. Se estableció que 28 % de las madres que tienen hijos de 3 años, se encuentran en un rango de edad de 25 a 29 años, mientras que el 32% de las madres de niños de 4 años, tienen entre 20 y 24 años; el 73 % de madres con hijos de tres años tienen instrucción secundaria completa, y en un 84 %, las que tienen hijos de 4 años; así mismo, se determinó que el 57 % de madres con niños de tres y cuatro años tienen solo un hijo. Otros resultados obtenidos en dicha investigación reportan que el 67 % de madres que tienen niños de tres años trabajan como amas de casa, y las que tienen hijos de cuatro años son el 62 %. Respecto al nivel de conocimiento, el 57 % de madres que tienen niños con tres años poseen un nivel alto de conocimiento, a diferencia de las madres que tienen niños de cuatro años que la mayoría (82 %) solo poseen nivel de conocimiento medio sobre el control de desarrollo y crecimiento [9].

Mariaca Henao et al., en su informe de investigación realizado en el establecimiento prestador de servicios de salud IPS-Envigado, concluyen que, en situaciones repetidas, en relación a los programas de salud, los niños que son llevados regularmente por madres jóvenes, que laboran en su hogar, tienen nivel socioeconómico medio y

tienen un hijo único, notan sus expectativas ante su nueva labor de madres y el interés sobre nociones de crianza y prácticas de cuidado para lograr una vida saludable en sus menores, ya que su objetivo es tener un niño o niña sanos y el otro caso, totalmente diferente, en que las madres no acuden al control con sus menores porque tienen otros hijos mayores de 10, y creen que conocen cómo deben actuar con el hijo menor. El tercer caso lo constituyen las madres que no pueden acudir al establecimiento de salud debido a sus diversas ocupaciones, pero, aun así, demuestran interés en el proceso evolutivo y evaluativo de sus menores delegando esta labor a familiares cercanos [10].

Se posee amplia información sobre las razones que originan la deserción al Control de Crecimiento y Desarrollo; sin embargo, es necesario que dichos estudios sean elaborados de acuerdo a los sectores, ya que no todos presentan las mismas causas que estén relacionadas con esta decisión. Es por ello que la presente investigación tuvo como objetivo determinar la deserción (absoluta o relativa) de madres al Control de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Santa Isabel - El Porvenir 2017, Trujillo, Departamento La Libertad; así mismo los objetivos específicos fueron determinar la relación entre factores socioeconómicos, cultural y accesibilidad con los tipos de deserción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

El presente estudio es descriptivo correlacional de corte transversal. Se tomó como población de estudio a todas las madres que acudieron al servicio de Control de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Santa Isabel durante el año 2017, entre enero y diciembre. Los criterios de inclusión fueron ser madre de un niño menor de 4 años, haber desertado del Programa de Control de Crecimiento y Desarrollo, vivir dentro del área donde se realiza la investigación; y, asimismo, haber firmado el formato de aceptación, luego de haber leído y entendido el consentimiento informado.

Como criterios de exclusión se consideraron a las madres cuyos niños hayan fallecido o ya no estén bajo su tutela, las madres incapaces de responder a las preguntas de la entrevista. El muestreo fue probabilístico por conveniencia, con lo que se obtuvo un tamaño muestral de 66 madres, cuyos datos se registraron en los instrumentos de recolección de datos.

Variables y mediciones

Para determinar la deserción de madres se aplicaron los siguientes instrumentos de recolección de datos: Guía de Recolección de Datos del Carné de Atención Integral del Niño y la Guía de Entrevista; el primero describe la totalidad de las atenciones que están programadas según el Ministerio de Salud y el cálculo para la estimación del tipo de deserción: Absoluta en caso se haya faltado a más del 50 % de las atenciones programadas, y relativa si es que se faltó a menos del 50 % de atenciones establecidas [5]. En cuanto a la Guía de Entrevista, consistió en un cuestionario con 25 ítems, considerando los siguientes tipos de preguntas: abiertas con finalidad exploratoria, cerradas tipo nominal, dicotómicas y politómicas, así mismo las preguntas elaboradas fueron sectorizadas en tres factores: socioeconómico, cultural y de accesibilidad [5]; su aplicación se realizó mediante visitas domiciliarias.

Análisis estadístico

La Guía de Entrevista fue validada por expertos. Luego de realizar las visitas domiciliarias, los datos obtenidos se organizaron estimando los porcentajes de deserción absoluta y relativa, luego se procedió a clasificarlos de acuerdo a los factores socioeconómico, cultural y de accesibilidad. Como método estadístico se empleó la prueba de X^2 (Chi cuadrado) con la finalidad de determinar la asociación significativa entre dichos factores establecidos con los datos obtenidos.

Consideraciones éticas

La Guía de Recolección de Datos del Carné de Atención Integral del Niño se realizó con las fichas clínicas de los usuarios del Programa de Control de Crecimiento y Desarrollo. Se preservó la confidencialidad de toda la información a la que se tuvo acceso. Igualmente, las visitas domiciliarias se realizaron luego de que la madre leyera y comprendiera el Formato de Consentimiento Informado, y firmara el Formato de Aceptación para participar en la investigación.

RESULTADOS

En la tabla 1 observamos que el tipo de deserción más predominante es la absoluta, con un porcentaje de 65,2 %, a diferencia de la relativa que obtuvo 34,8 %.

Tabla 1. Deserción absoluta y relativa en madres de niños menores de 4 años en el Hospital Santa Isabel. El Porvenir 2017

Tipo de deserción	n	%
Absoluta	43	65,2
Relativa	23	34,8
Total	66	100,0

En la tabla 2 se asocia el tipo de deserción con el sexo del infante, y se determinó mediante cálculos estadísticos, que no hay asociación entre ambas variables (X^2=0,06; p>0,05).

Los tipos de deserción obtenidos fueron analizados de acuerdo a los factores evaluados en la presente investigación, que son socioeconómicos, culturales y de accesibilidad.

Tabla 2. Tipos de deserción según sexo del niño en el Hospital Santa Isabel. El Porvenir 2017

Tipo de deserción						
Sexo del niño	**Absoluta**		**Relativa**		**TOTAL**	
	N°	%	N°	%	N°	%
Femenino	23	34,9	13	19,7	36	54,6
Masculino	20	30,3	10	15,1	30	45,4
TOTAL	43	65,2	23	34,8	66	100,0

p>0,05

En la tabla 3 se observan las causas de deserción asociadas a los factores socioeconómicos. Se muestra que solo la edad de la madre se asocia al tipo de deserción, ya que se manifestó relación significativa según el análisis de Chi cuadrado (X^2 calculado = 6,304, se aceptó hipótesis alternativa).

Tabla 3. Deserción en relación a factores socioeconómicos evaluados en el Hospital Santa Isabel. El Porvenir 2017

Factor socioeconómico	Tipo de deserción				TOTAL	
	Absoluta (%)		Relativa (%)			
Edad materna*						
> 18	7	10,6	0	0,0	7	10,6
= 18	3	4,6	0	0,0	3	4,6
< 18	33	50,0	23	34,8	56	84,8
					66	100,0
Estado civil						
Soltera	3	4,5	6	9,1	9	13,6
Casada	10	15,2	6	9,1	16	24,3
Conviviente	30	45,5	11	16,6	41	62,1
Divorciada	0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
					66	100,0
Número de hijos						
1 a 2 hijos	33	50,0	20	30,3	53	80,3
Más de 2	10	15,2	3	4,5	13	19,7
					66	100,0
Ingresos						
> S/ 750	13	19,6	7	10,7	20	30,3
= S/ 750	7	10,7	3	4,5	10	15,2
< S/ 750	23	34,8	13	19,7	36	54,5
					66	100,0
Ocupación						
Labor en casa	30	45,5	13	19,6	43	65,1
Independiente	7	10,6	7	10,6	14	21,2
Dependiente	7	10,6	2	3,1	9	13,7
					66	100,0
Afiliación al SIS						
Sí	40	60,6	16	24,2	56	84,8
No	7	10,6	3	4,6	10	15,2
					66	100,0

*p<0,05

En la tabla 4 se muestran los resultados obtenidos sobre el factor cultural. Se determinó que existe solo asociación significativa entre el nivel de estudios de las madres con el tipo de deserción presentada (X^2=16,64, p<0,05); así mismo, el parámetro de adhesión (aceptación) a los controles propuestos por el Ministerio de Salud (X^2=6,30,p<0,05).

Tabla 4. Deserción en relación a factores culturales evaluados en el Hospital Santa Isabel. El Porvenir 2017

Factor cultural	Tipo de deserción					
	Absoluta (%)		Absoluta (%)		TOTAL	
Nivel de estudios*						
Primario	10	15,2	0	0,0	10	15,2
Secundario	26	39,4	10	15,2	36	54,6
Técnico	3	4,5	7	10,6	10	15,1
Universitario	3	4,5	7	10,6	10	15,1
					66	100,0
Adhesión al programa de salud*						
Sí	33	50,0	23	34,8	56	84,8
No	10	15,2	0	0,0	10	15,2
					66	100,0
Motivos establecidos de deserción						
Falta de tiempo	33	50,0	20	30,3	53	80,3
No es importante	3	4,5	0	0,0	3	4,5
No fue atendida	0	0,0	0	0,0	0	0,0
No se acordó de asistir	7	10,7	3	4,5	10	15,2
Nivel de conocimientos						
Alto	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Medio	7	10,6	7	10,6	14	21,2
Bajo	23	34,9	9	13,6	32	48,5
Muy bajo	13	19,7	7	10,6	20	30,3
					66	100,0

*p<0,05

El factor accesibilidad se describe en la tabla 5. Los 3 parámetros evaluados no presentan resultados significativos de acuerdo a la prueba estadística realizada, es decir, que no están asociados a los tipos de deserción encontrados (p>0,05).

Tabla 5. Deserción en relación al factor accesibilidad evaluado en el Hospital Santa Isabel. El Porvenir 2017

Factor accesibilidad	Tipo de deserción					
	Absoluta (%)		Relativa (%)		TOTAL	
Tiempo de acceso al centro de salud						
10 minutos	30	45,6	16	24,2	46	69,8
15 a 20 minutos	7	10,6	3	4,5	10	15,1
25 a 40 minutos	7	10,6	3	4,5	10	15,1
					66	100,0
Tiempo de espera por la atención						
10 a 20 minutos	17	25,8	13	19,7	30	45,5
21 a 45 minutos	9	13,6	3	4,5	12	18,1
> 45 minutos	17	25,8	7	10,6	24	36,4
					66	100,0
Medio de transporte						
Taxi o mototaxi	33	50,0	17	25,8	50	75,8
Vehículo privado	7	10,7	3	4,5	10	15,2
Micro o combi	0	0,0	3	4,5	3	4,5
	3	4,5	0	0,0	3	4,5
					66	100,0

p>0,05

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos planteados por el Programa de Control y Desarrollo es la reducción de problemas de salud que puedan suscitar entre la población de niños, sobre todo la desnutrición lo cual puede monitorearse mediante dichos controles, por lo que evaluar la deserción que hay en un determinado sector es bastante relevante, así mismo conocer cuál de los tipos de deserción es la más predominante, con la finalidad de proponer medidas que puedan llegar a revertir dicha situación [5].

En la tabla 1 se describen los tipos de deserción encontrados en las 66 madres evaluadas que acuden al Hospital Santa Isabel, El Porvenir. Observamos que la deserción absoluta es predominante con un valor de 65,2 %, lo que es muy preocupante, si consideramos que este tipo de deserción implica que la madre ha asistido a menos del 50 % de los controles pactados en el programa de salud. En la tabla 2 se observan los tipos de deserción en relación con el sexo de los niños, se obtiene que ambos tipos de deserción (absoluta y relativa) son mayores en las madres que tienen hijas.

Al comparar estos resultados con estudios similares en otros centros de salud, encontramos que en los establecimientos en Loreto y Amazonas, la mayoría de los casos de deserción se observan en el grupo de madres con hijas [11]. En el caso del centro de salud de Paucarpata, la situación es diferente porque el caso de deserción en madres con niñas es mucho menor que en niños [5]; sin embargo, al realizar el análisis estadístico de interdependencia de ambos factores se establece que no hay relación significativa entre ambos parámetros. Hay que recalcar que la relación entre los factores va a ser diferente en cada sector donde se evalúa.

En la tabla 3 se describe los tipos de deserción en relación con la edad de las madres desertoras. Se evidencia que es más elevado en madres mayores de 18, esta situación se debe a que hay mayor población de madres en este rango; sin embargo, en madres que menores de 18 años, se observa que el tipo de deserción predominante es de tipo absoluta (50 %). El análisis estadístico revela que hay relación entre ambos factores, lo cual coincide con Benavente, Chávez y Melgarejo, que aseguran que a medida que la edad aumenta la deserción de tipo absoluta disminuye [5,12].

En el estudio realizado en el Centro de Salud Unión (Trujillo), Príncipe Ateaga et al. coinciden en aseverar que la edad es un factor altamente relacionado con la deserción. En dicha investigación se menciona que los factores biosocioculturales, entre ellos la edad cronológica de madre, son predominantes debido a que la maduración emocional estable está en dependencia con la edad, la cual influye en la toma de conciencia de la responsabilidad de adoptar mejores aptitudes y decisiones asertivas a la práctica preventiva en la salud de su hijo, mostrando un favorecimiento en el control del crecimiento y desarrollo del menor [9]; esto es constatado por la investigación realizada por Rodríguez y Velásquez que establece que la actitud materna tiene una relación bastante significativa con el crecimiento y desarrollo del menor [13], caso contrario las actitudes negativas como la irresponsabilidad de no acudir por motivos como “me olvidé” o “me dormí” al centro de salud para realizar el control del menor ocasionan una tendencia a la deserción, según los establece Ascarate et al. [14].

El número de hijos, estado civil y ocupación de la madre, ingreso económico mensual y la afiliación al SIS se observan en la tabla 3. No se presentó relación significativa entre ellas y el tipo de deserción, lo cual se asemeja a lo reportado por Alama que, en su investigación realizada en el Hospital Marino Molina (Comas, Lima), establece que ningún indicador de la variable socioeconómica (como estado civil, permisos por parte del trabajo, disponibilidad para cuidado de hijos y olvido de citas) fue significativo en la deserción de las madres del servicio de Control y Crecimiento (CRED). Asimismo, algunas variables bioculturales como la paridad (número de hijos) y ocupación de la madre sí tuvieron relación con la deserción [15].

En cuanto a los factores culturales como el grado de instrucción de madre y la manifestación de aceptación ante el Programa de Control y Desarrollo propuesto por el MINSA (Tabla 4), se obtuvo que existe relación significativa con los tipos de deserción determinados. Este resultado es semejante a lo encontrado por Miguel [16] y Bejarano et al. [17], que establecen una asociación entre el factor de grado de instrucción de la madre con el cumplimiento del Control de Crecimiento y Desarrollo, incluso Bejarano et al. calcularon el nivel de riesgo y lo consideraron moderado. Así mismo, Zumaeta y Rojas reportaron relación significativa respecto a este factor en madres con niños del jardín “La Paz” del Asentamiento Humano Roca Fuerte en Pucallpa [18].

La falta de tiempo (80 %) es el motivo más frecuente para dejar el control de crecimiento del niño. Aunque la prueba estadística reveló que no existe interacción entre dicho factor y el tipo de deserción encontrada. El nivel de conocimiento de la madre sobre el programa de salud en nuestro estudio es bajo, especialmente en los casos de deserción absoluta (34,9 %); igualmente, se ha establecido que no hay relación entre ambas variables. Estos porcentajes pueden explicarse con lo mencionado en la investigación de Enríquez y Pedraza, que señalan,

en relación a los factores culturales, que 41,5 % de madres consideran que el Programa de Salud de Control de Crecimiento y Desarrollo es simplemente para estimar peso y estatura del menor, lo que es incorrecto, ya que estas actividades, periódicas y sistemáticas, tienen como objetivo supervisar de manera adecuada y oportuna el crecimiento y desarrollo de los menores y así detectar riesgos, alteraciones, trastornos o enfermedades para un diagnóstico e intervención adecuados, lo que disminuiría deficiencias 19. Quevedo, en relación a los motivos por las cuales las madres dejan de acudir al control, describe que las madres desertoras son, predominantemente, las que tienen que hacerse cargo del hogar (24,2 %), así mismo el autor expresa que, aproximadamente, 2 millones 385 mil mujeres cumplen el rol de ama de casa (cuidado del hogar, la salud de la familia, el cuidado de sus hijos, entre otros), lo que es una responsabilidad que conlleva a la falta de tiempo para acudir al programa de salud [8].

En este estudio no se encontró una relación significativa entre los factores de accesibilidad y el tipo de deserción. Sin embargo, Ramírez Arapa encontró que la lejanía o cercanía del Centro de Salud es un factor determinante para la participación de la madre en los controles [20], lo mismo que Miguel en su investigación en el Centro de Salud San Jorge de Tingo María [13]. Esto indica que, en relación a la accesibilidad del centro de salud, los resultados dependen del sector donde se realiza un estudio.

En conclusión, encontramos deserción materna del Programa de Control de Crecimiento y Desarrollo en madres de niños menores de 3 años en el Hospital Santa Isabel- El Porvenir 2017, que es absoluta en el 65,2 % de los casos y relativa en 34,8 %. La edad de la madre, la adhesión al Programa de Salud de Control de Crecimiento y Desarrollo, y el nivel de estudios de la madre influyen en el tipo de deserción encontrada; no así los factores socioeconómicos (sexo del hijo, estado civil, número de hijos, ingreso familiar mensual, ocupación de la madre y afiliación al SIS), la accesibilidad al Centro de Salud y nivel de conocimiento del programa y el motivo por el cual desertaron.

Se recomienda promover actividades de concientización por parte del personal de enfermería a las futuras madres con la finalidad de adherirlas de manera anticipada al Programa de Control de Crecimiento y Desarrollo que recibirán sus hijos, resaltando la importancia de una valoración profesional para evitar futuras enfermedades o complicaciones en la evolución de los niños. Además, se pueden diseñar estrategias dirigidas a mejorar la asistencia de madres al Control de Crecimiento y Desarrollo, con base en los resultados obtenidos en este sector de la población, y finalmente, determinar de forma oportuna las deserciones que se presenten en el centro de salud mediante evaluaciones periódicas de las historias clínicas.

Contribuciones de los autores: NSSB participó en la planificación y organización del trabajo en forma general, la redacción del informe y la parte estadística que derivan del análisis de los resultados; ACGS participó en la elaboración de los métodos y técnicas empleados en la presente investigación, asimismo efectuó trabajo de campo que consistió en las visitas domiciliarias realizadas en el sector; VFC participó en la elaboración de los métodos y técnicas empleados en la presente investigación, y efectuó el muestreo en el hospital y recopilación del carné de atención de los menores.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el Fondo Concursable de la Universidad César Vallejo.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Resultados definitivos de los censos nacionales 2017-Tomo I [internet]. Perú: INEI; 2018. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1544/
2. Ruíz M. OMS: El 44% de niños tiene anemia en el Perú. Perú 21. Lunes 16 de octubre de 2017. Sec. Economía.
3. Redacción El Comercio. Bajó la desnutrición infantil pero continúan elevados niveles de anemia. El Comercio. Martes 30 de mayo de 2017. Sec. Perú.
4. Redacción Gestión. Día del Niño: Perú tiene cerca de siete millones de niñas y niños, ¿cuál es su situación?. Gestión. Domingo 20 de agosto de 2017. Sec. Economía.
5. Benavente Arapa BI, Gallegos Laura AM. Factores relacionados a la deserción del control de crecimiento y desarrollo niños menores de 4 años C.S. Ampliación Paucarpata 2015 [Tesis]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Enfermería; 2015.
6. Quispe Ccallo M, Ramos Arizala WC. Satisfacción de la calidad del cuidado de enfermería y deserción al control de crecimiento y desarrollo en menores de 3 años, Centro de Salud Mariscal Castilla, Arequipa 2016 [Tesis]. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Enfermería; 2017.
7. Rubio Narro LJ, Salazar Saldaña SE. Factores biosocioculturales maternos y la deserción al control de crecimiento y desarrollo preescolar, Centro de Salud Víctor Larco - 2012 [Tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Enfermería; 2013.
8. Quevedo Saldaña DA. Factores que intervienen en el incumplimiento del control de crecimiento y desarrollo del niño y la niña menor de dos años Centro Materno Infantil Tablada de Lurín, Lima – 2014 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Enfemería; 2015.
9. Príncipe Ateaga CL, Valverde Sánchez GC. Factores biosocioculturales maternos y deserción al control de crecimiento y desarrollo del niño de 3 y 4 años, Centro de Salud Unión, 2016 [Tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de Enfermería; 2016.

10. Mariaca Henao C, Berbesi Fernández DY. Factores sociales y demográficos relacionados con la asistencia al programa de crecimiento y desarrollo. CES Salud Pública. 2013; 4(1): 4-11.
11. Gonzáles-Achuy E, Huamán-Espino L, Aparco JP, Pillaca J, Gutiérrez C. Factores asociados al cumplimiento del control de crecimiento y desarrollo del niño menor de un año en el establecimiento de salud de Amazonas, Loreto y Pasco. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2016; 33(2): 224-32.
12. Chávez Lope CM, Melgarejo Neyra AL. Motivos que influyen en la deserción de las madres a los controles de niños menores de 5 años en el servicio de CRED en el centro de salud Paragsha-Simón Bolívar-Pasco 2017 [Tesis]. Cerro de Pasco: Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión; 2018.
13. Rodríguez Seminario AC, Velásquez Chero KT. Actitud materna relacionada al crecimiento y desarrollo en niños de 6 a 12 meses de edad, Centro de Salud Yugoslavia, Nuevo Chimbote, 2014 [Tesis]. Nuevo Chimbote: Universidad Nacional del Santa; 2015.
14. Ascarate Farias ME, Olveira Soppi AC, Silva Casafuz PD, Sosa D'Angelo PF, Vivián Gallardo E. Causas del incumplimiento del control de salud de los niños/as menores a 2 años del Centro de Salud Cerro [Tesis]. Montevideo: Universidad de la República; 2012.
15. Alama Frías MC. Factores asociados a la deserción de control de crecimiento y desarrollo en menores de 5 años en el Hospital Marino Molina, Lima 2016 [Tesis]. Lima: Universidad César Vallejo. Facultad de Post-grado en Medicina; 2017.
16. Miguel Eusebio DL. Factores sociodemográficos e institucionales asociados en el cumplimiento del esquema de control de crecimiento y desarrollo de niños y niñas de 1 a 3 años en el Centro de Salud SUPTE San Jorge – Tingo María, 2016 [Tesis]. Huánuco: Universidad de Huánuco. Facultad de Enfermería; 2017.
17. Bejarano Ingar EP, Villanueva Bulnes MN. Cumplimiento del control de crecimiento y desarrollo en lactantes menores de 1 año y factores institucionales y socioculturales maternos, Nuevo Chimbote - 2011 [Tesis]. Nuevo Chimbote: Universidad Nacional del Santa. Facultad de Enfermería; 2011.
18. Zumaeta Pérez CS, Rojas Grandez S. Factores relacionados con el crecimiento y desarrollo en niños de 3 a 4 años en el Jardín "La Paz" del AAHH Roca Fuerte-2014 [Tesis]. Pucallpa: Universidad Nacional de Ucayali; 2015.
19. Enriquez Nazario AE, Pedraza Vela YY. Factores socioculturales asociados a la inasistencia al control de crecimiento y desarrollo de las madres de niños de 1-4 años del distrito de Reque - 2016 [Tesis]. Pimentel: Universidad Señor de Sipán. Facultad de Enfermería; 2017.
20. Ramírez Arapa AV. Factores asociados a la participación de madres con niños menores de un año en el control de CRED, Centro de Salud Flor de Amancaes - Rímac [Tesis]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener. Facultad de Enfermería; 2018.

Correspondencia:
Seijas Bernabé Nadia Stefanía
Dirección: Av. El Palmar 111 Urb. El Golf, Víctor Larco. Trujillo, La Libertad.
Teléfono: 949878060
Correo electrónico: nadiastefanía9@hotmail.com

Recibido: 22 de marzo de 2019
Evaluado: 10 de julio de 2019
Aprobado: 24 de julio 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
Seijas Bernabé Nadia Stefanía https://orcid.org/0000-0001-8176-9564
Guevara Sánchez Ana Cecilia https://orcid.org/0000-0002-8453-2578
Flores Castillo Vilma Altemira https://orcid.org/0000-0002-4838-5355

Programa Articulado Nutricional y su impacto en la desnutrición crónica en menores de cinco años Dirección Regional de Salud Callao, 2009-2015

Keila Shajian-Torres* [1,a]; José Garay-Uribe [1, b]; Ricardo Carreño-Escobedo [1,c]

RESUMEN

Objetivo: Determinar el impacto del Programa Articulado Nutricional (PAN) en la desnutrición crónica en menores de cinco años, su correlación con la ejecución presupuestal del PAN y la prevalencia de la desnutrición crónica en la Dirección Regional de Salud (DIRESA) Callao, 2009-2015.
Materiales y métodos: Estudio cuanticualitativo, observacional ecológico, correlacional, longitudinal y retrospectivo. Se determinó el coeficiente de correlación de Pearson en el análisis cuantitativo. Los datos cualitativos se obtuvieron a partir de entrevistas a profundidad con apoyo de una guía semiestructurada.
Resultados: No existe una relación entre el Presupuesto Institucional Modificado (PIM) del PAN y la prevalencia de desnutrición crónica (p=0,92). No existe una relación entre la ejecución presupuestal del PIM y la prevalencia de desnutrición crónica (p=0,355). Los factores que influyeron en la ejecución del PAN son presupuesto inoportuno, retraso en la implementación del PAN, dificultades en la organización de los servicios de salud, y población con poca educación para el cuidado del niño y migrante.
Conclusiones: No se encontró un impacto positivo entre el PAN y la disminución de la prevalencia de desnutrición crónica a nivel de la DIRESA Callao 2009-2015. Los factores cualitativos que influyen en el PAN estuvieron relacionados a procesos y a la organización de la DIRESA Callao, a excepción de la población que corresponde a un factor externo.

Palabras clave: Desnutrición; Programas nacionales de salud; Evaluación del impacto en la salud (Fuente : DeCS BIREME).

The Articulated Nutritional Program and its impact on chronic malnutrition in children under five years of age. Dirección Regional de Salud Callao, 2009-2015

ABSTRACT

Objective: To determine the impact of the Articulated Nutritional Program (PAN) on chronic malnutrition in children under five years of age, its correlation with the PAN's budget execution, and the prevalence of chronic malnutrition at the Dirección Regional de Salud (DIRESA) Callao, 2009-2015.
Materials and methods: A quantitative, qualitative, observational, ecological, correlational, longitudinal and retrospective study was carried out. The Pearson correlation coefficient was determined in the quantitative analysis. Qualitative data was obtained from in-depth interviews with the support of a semi-structured guide.
Results: There is no relationship between the PAN's Modified Institutional Budget (PIM) and the prevalence of chronic malnutrition (p = 0.92). There is no relationship between the budget execution of the PIM and the prevalence of chronic malnutrition (p = 0.355). The factors that influenced the execution of the PAN are untimely budget, delayed implementation of the PAN, difficulties in the organization of health services, and population with little education on child and migrant care.
Conclusions: No positive impact was found between the PAN and the decrease in the prevalence of chronic malnutrition at the DIRESA Callao between 2009 and 2015. The qualitative factors that influence the PAN were related to processes and the organization of the DIRESA Callao, with the exception of the population corresponding to an external factor.

Keywords: Malnutrition; National health programs; Health impact assessment (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
2 Centro de Investigación en Salud Pública. Lima, Perú.
a Médico Cirujano, Especialista de Gestión en Salud. Magíster en Salud Pública y Gestión de Sistemas de Salud.
b Médico Cirujano, Magíster en Salud Pública, Máster en Investigación de Salud.
c Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología, Magíster en Gobierno y Gerencia en Salud.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

El Programa Articulado Nutricional (PAN) fue creado en el año 2008 para combatir la desnutrición crónica en menores de 5 años y pertenece a la estrategia de gestión pública denominada presupuesto por resultados [1-3].

El citado programa considera productos orientados hacia el control de los determinantes que intervienen en la desnutrición, uno de ellos es el mejorar la alimentación y nutrición [2].

Cruzado describió que el Programa Articulado Nutricional tiene como objetivo la reducción de la prevalencia de la desnutrición crónica infantil, que incluye una serie de actividades y productos; y concluyó que el control de crecimiento y desarrollo del niño y la vacunación completa son productos con la mayor cobertura y calidad a nivel del programa [4].

Asimismo, describió que todo programa presupuestal necesita ser evaluado, tanto a nivel de la ejecución financiera y de metas físicas, y que es necesaria la realización del análisis de los avances anuales para así identificar el riesgo de ejecución financiera inadecuada [4]; y, en ese sentido, el Ministerio de Economía y Finanzas señaló que el Programa Articulado Nutricional, desde 2013, se evalúa mediante informes o reportes mensuales, que se hace efectiva a través del porcentaje ejecutado del Presupuesto Institucional Modificado [5].

La Organización Panamericana de la Salud describió a la desnutrición crónica como un problema grave de Salud Pública, debido a que representa el reflejo de la pobreza y la inequidad para el acceso a los servicios básicos requeridos por millones de personas en América Latina y El Caribe [6].

La Organización Mundial de la Salud señaló que el retraso del crecimiento se presenta en una niña o niño con una talla insuficiente con relación a su edad, lo cual se debería a su condición de desnutrición crónica o recurrente, un problema de salud pública que impide que los niños desarrollen plenamente su potencial físico y cognitivo y que guarda estrecha relación con los determinantes sociales [7]; condición que también se describió en el estudio de Aldana [8].

Los datos del Instituto Nacional de Estadística e Informática y del Centro Nacional de Alimentación y Nutrición del Instituto Nacional de Salud muestran que la desnutrición crónica se encontró en 7,3 % [9], 5,4 % [10] y 8,9 % [11]; es decir, afectó a un total de 74 872, 77 135 y 78 006 infantes entre 2000, 2005 y 2007, respectivamente.

Según el Plan Estratégico Institucional de la Dirección Regional de Salud Callao, esta institución es una dependencia técnica y administrativa del Gobierno Regional del Callao, que consigna como uno de sus objetivos estratégicos la disminución de la desnutrición crónica infantil [12].

El informe de actividades del Plan Operativo Anual de la Dirección Regional de Salud Callao de 2013, indicó que el Programa Articulado Nutricional alcanzó una ejecución de gasto de 99,98 % en relación a lo asignado en el Presupuesto Institucional Modificado [13]; asimismo, en su informe de Evaluación del Plan Operativo Institucional de 2014 se indicó que el citado programa alcanzó una ejecución de gasto de S/19 335 176 (99,44 %), y mostró el cumplimiento de reducción de la desnutrición crónica en un 97,0 % (7,9 %) en relación a la meta esperada (7,65 %) [14].

El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto del Programa Articulado Nutricional sobre la desnutrición crónica en menores de cinco años en la Dirección Regional de Salud Callao, 2009-2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio tipo cuanticualitativo, observacional ecológico, correlacional, longitudinal y retrospectivo. La población para la metodología cualitativa fueron todos los individuos que trabajaron en el Programa Articulado Nutricional (PAN) de la Dirección Regional de Salud Callao (DIRESA Callao) y que estuvieron dispuestos a participar. Se trabajó con fuentes secundarias, base de datos del PAN a nivel de la DIRESA Callao, consulta amigable del Ministerio de Economía y Finanzas (MEF), Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) y Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES), y se tomaron en cuenta el total de los datos según las hipótesis a comprobar.

Para la obtención de datos de la investigación cuantitativa, se utilizaron fichas de recolección de datos, en las cuales se consignaron los datos referidos al Presupuesto Institucional Modificado (PIM) del PAN y la ejecución del mismo, así como los datos de prevalencia de la desnutrición crónica.

Para obtener datos cualitativos, se aplicó una entrevista minuciosa a los participantes en las actividades del programa presupuestal. La entrevista se apoyó en una guía semiestructurada de cinco preguntas elaboradas específicamente para este estudio que fueron las siguientes: ¿cuáles son los factores que influyen sobre la ejecución del PAN?, ¿qué dificultades han presentado para la implementación del PAN en la DIRESA Callao?, ¿cuáles son las fortalezas del PAN?, ¿cuáles son las oportunidades que se han presentado con el PAN? y ¿por qué cree que no hay una mayor reducción de la desnutrición crónica en la población de la jurisdicción de la DIRESA Callao?

Con base en las respuestas obtenidas en la entrevista,

se categorizó y sintetizó la información cualitativa en un modelo explicativo de la prevalencia de desnutrición crónica, que se resumieron en posibles explicaciones de los resultados en relación al impacto del Programa Articulado Nutricional sobre la Desnutrición Crónica en menores de cinco años.

Los criterios de inclusión fueron los datos del Programa Articulado Nutricional (PAN) a nivel de la DIRESA Callao, de 2009 a 2015 (para la investigación cuantitativa), y el personal de salud que trabajó en el PAN de la DIRESA Callao, y que estuvieron dispuestos a participar (para la investigación cualitativa). Como criterios de exclusión se consideraron a los programas articulados nutricionales a nivel de otras DIRESAS, otros programas presupuestales, y el personal de salud de otras dependencias o que no deseaban participar.

Variables y mediciones

Las variables del presente estudio fueron el Programa Articulado nutricional (PAN), dentro del cual se consideró la ejecución presupuestal del Presupuesto Institucional Modificado (PIM) asignado al programa, y la desnutrición crónica infantil expresada a nivel de prevalencia.

Los datos referidos al PIM del PAN, así como la ejecución presupuestal del mismo, se obtuvieron de la consulta amigable del MEF; y para la obtención de la tasa de desnutrición crónica, se tuvieron en cuenta los datos reportados por ENDES e INEI en relación a la región Callao y datos proporcionados por la DIRESA Callao.

Para la investigación cualitativa, se realizó una entrevista a profundidad a los responsables de áreas de la DIRESA Callao, involucradas con las actividades del Programa Articulado Nutricional (PAN), con base a lo cual se categorizó y sintetizó la información cualitativa que se resumió en posibles explicaciones de los resultados del impacto del PAN sobre la desnutrición crónica en menores de cinco años.

Análisis estadístico

Una vez obtenidos los datos cuantitativos se procedió con el registro y procesamiento de los mismos. En el programa estadístico SPSS se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson, método estadístico apropiado para ver correlaciones entre variables de escala de razón. Asimismo, se revisaron los datos de desnutrición crónica de algunos años previos al 2009, así como del período 2009 y 2015 y, con base en esta información, se analizó, de manera indirecta, el impacto según los resultados encontrados.

Consideraciones éticas

La obtención de la información contó con la aprobación de la DIRESA Callao, y no existieron conflictos éticos para su aplicación.

RESULTADOS

Se encontró que existe un incremento del Presupuesto Institucional Modificado (PIM) del Programa Articulado nutricional (PAN), que se observa también a nivel de sus productos (niños con CRED completo y niños con vacuna completa). Se determinó la correlación de Pearson entre el PIM del PAN, sus productos (niños con CRED completo y niños con vacuna completa), y la prevalencia de desnutrición crónica en menores de cinco años Dirección Regional de Salud Callao 2009-2015, y no se encontró evidencia para concluir que existe una relación entre dichas variables (p=0,921; 0,644 y 0,247; respectivamente) (Tabla 1).

Tabla 1. Correlación entre el PIM del PAN (sus productos Niños con CRED completo y Niños con vacuna completa) y el porcentaje desnutrición crónica en menores de cinco años Dirección Regional de Salud (DIRESA) Callao 2009-2015

Años DIRESA CALLAO	Programa Articulado Nacional (PAN)			Producto del PAN: Niños con CRED completo			Producto del PAN: Niños con vacuna completa		
	PIM asignado al PAN	% de nutrición crónica	Coeficiente de correlación de Pearson	PIM asignado al producto del PAN	% de nutrición crónica	Coeficiente de correlación de Pearson	PIM del PAN	% de nutrición crónica	Coeficiente de correlación de Programa Articulado Nacional
2009	S/ 6 739 062	8,0		S/ 577 070	8,0		S/ 940 774	8,0	
2010	S/ 6 238 469	6,0		S/ 769 196	6,0		S/1 290 624	6,0	
2011	S/10 880 711	9,8	rp=0,046	S/1 518 047	9,8	rp=0,214	S/ 2 731 829	9,8	rp=0,506
2012	S/ 16 737 749	9,1	p=0,921	S/1 647 289	9,1	p=0,644	S/ 4 884 917	9,1	p=0,247
2013	S/ 16 262 272	8,5		S/ 2 864 920	8,5		S/ 3 613 831	8,5	
2014	S/ 19 464 071	7,6		S/ 4 386 327	7,6		S/ 2 918 819	7,6	
2015	S/ 23 537 438	7,0		S/ 6 006 961	7,0		S/ 3 116 476	7,0	

Fuente: *Página amigable del MEF. **Datos proporcionados por la DIRESA Callao.

Se observó un incremento del presupuesto asignado a Recursos Humanos de S/5 435 325 soles, en el año 2009, a S/13 222 238 soles en el año 2015; sin embargo, el porcentaje de asignación presupuestal en recursos humanos se encontró en más del 80 %, y es menor a partir del año 2012 (>70 %), y presentó su valor más bajo en el año 2015 (56,2 %) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del PIM del PAN en Recursos Humanos DIRESA Callao 2009-2015

Presupuesto del Programa Articulado Nutricional, DIRESA CALLAO, 2009-2015							
Años	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**
Presupuesto (PIM)	S/ 6 739,062	S/ 6 238,469	S/ 10 880,711	S/ 16 737,749	S/ 16 262,272	S/ 19 464,071	S/ 23 537,438
Personal y obligaciones	S/ 5 155,669	S/ 3 691.298	S/ 6 578,592	S/ 6 115,957	S/ 7 677,179	S/ 9 509,858	S/ 10 379,570
CAS	S/ 279,656	S/ 1 473.924	S/ 2 341,483	S/ 6 222,319	S/ 4 467,126	S/ 3 605,305	S/ 2 842,668
Total de PIM en RR. HH.	S/ 5 435,325	S/ 5 165.222	S/ 8 920,075	S/ 12 338,276	S/ 12 144,305	S/ 13 115,163	S/ 13 222,238
% de PIM en RR. HH.	80,7	82,8	82,0	73,7	74,7	67,4	56,2
Total de PIM en otros	S/ 1 303,737	S/ 1 073,247	S/ 1 960,636	S/ 4 399,473	S/ 4 117,967	S/ 6 348,908	S/ 10 315,200
% de PIM en otros	19,3	17,2	18,0	26,3	25,3	32,6	43, 8

Fuente: Consulta amigable del MEF.

Se observó que a nivel de la DIRESA Callao existe una ejecución presupuestal del PAN mayor al 90 %, entre 2009-2015. Se determinó la correlación de Pearson entre la ejecución presupuestal de PAN, sus productos Niños con CRED completo y Niños con vacuna completa, y la prevalencia de desnutrición crónica en menores de cinco años Dirección Regional de Salud Callao 2009-2015, y no se encontró evidencia para concluir que existe una relación entre dichas variables (p=0,355; 0,821 y 0,239; respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Correlación entre la ejecución presupuestal del PAN, sus productos Niños con CRED completo y Niños con vacuna completa, y el porcentaje desnutrición crónica en menores de cinco años DIRESA Callao 2009-2015

Años DIRESA CALLAO	Programa Articulado Nacional (PAN)			Producto del PAN: Niños con CRED completo			Producto del PAN: Niños con vacuna completa		
	% de presupuestal del PAN	% de nutrición crónica	Coeficiente correlación de Pearson	% de ejecución presupuestal del PAN	% de nutrición crónica	Coeficiente de correlación de Pearson	% de ejecución presupuestal del PAN	% de nutrición crónica	Coeficiente de correlación de Pearson
2009	96,4	8,0	rp=0,415 p=0,355	87,1	8,0	rp=0,106 p=0,821	98,8	8,0	rp=0,513 p=0,239
2010	97,5	6,0		95,2	6,0		94,6	6,0	
2011	95,7	9,8		91,1	9,8		100,0	9,8	
2012	95,6	9,1		82,4	9,1		95,7	9,1	
2013	99,9	8,5		100,0	8,5		99,7	8,5	
2014	99,4	7,6		99,9	7,6		99,7	7,6	
2015	98,1	7,0		98,9	7,0		97,6	7,0	

Fuente: *Consulta amigable del MEF. **Datos proporcionados por la DIRESA Callao.

Se observó que la desnutrición crónica en el 2009 se encontró en un 8 %, es decir, que afectó a 6292 infantes a nivel de la región Callao; y llega a disminuir a un 6 % en 2010 (4728 niños); sin embargo, se observó un incremento a un 9,8 % en 2011 (7720 niños) y, a partir de dicho año, se observó una disminución en el porcentaje de desnutrición crónica infantil, tal es así, que en 2015 se encontró en un 7 % (5454 niños).

Asimismo, los datos del porcentaje de desnutrición crónica infantil de la región Callao, 7,3 % (5466 niños), 5,4 % (4165 niños) y 8,9 % (6943 niños), correspondiente a los años 2000, 2005 y 2007, respectivamente. Estos datos se encontraron cercanos a los porcentajes presentados en el período 2009-2015; con una diferencia de solo un 0,3 % entre 2000 y 2015, pese a que partir del 2009 ya se contaba con el PAN, tal como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Población menor de cinco años con desnutrición crónica DIRESA Callao 2000, 2005, 2007, 2009-2015

Año	Población total niños menores 5 años (*)	% desnutrición crónica en menores de 5 años	Total de niños con desnutrición crónica
2000	74 872	7,3 (**)	5466
2005	77 135	5,4 (**)	4165
2017	78 006	8,9 (**)	6943
2009	78 654	8,0 (***)	6292
2010	78 807	6,0 (***)	4728
2011	78 778	9,8 (***)	7720
2012	78 590	9,1 (***)	7152
2013	78 328	8,5 (***)	6658
2014	78 076	7,6 (***)	5934
2015	77 921	7,0 (***)	5454

Fuente: (*) INEI. (**) Encuesta ENDES. (***) DIRESA Callao.

En la tabla 5 se puede observar que la población con desnutrición crónica se concentra mayormente en los quintiles segundo, intermedio y cuarto, y es menor a nivel del primer y quinto quintiles de pobreza. Asimismo, se observa una disminución entre los años 2009 y 2013, con un ligero incremento en el año 2015 con respecto al año 2014. Finalmente, es importante tener en cuenta que a nivel del Callao es mínima la población a nivel del quintil inferior.

Tabla 5. Población de niños menores con desnutrición crónica en niños menores de cinco años con desnutrición crónica, según quintiles de pobreza, región Callao, 2009-2015

	Quintil inferior		Segundo quintil		Quintil intermedio		Cuarto quintil		Quintil superior	
Años	% DC (**)	Población con DC (*)	% DC (**)	Población con DC (*)	% DC (**)	Población con DC (*)	% DC (**)	Población con DC (*)	% DC (**)	Población con DC (*)
2009	45,3	107	29,7	1,028	14,1	2,107	10,1	2,423	4,2	198
2010	44,0	277	28,6	1,397	15,4	2,476	7,3	1,703	5,2	279
2011	43,8	138	22,3	1,072	9,6	1,513	6,5	1,516	2,8	196
2012	38,8	91	20,1	0,948	11,5	1,672	5,4	1,282	3,1	205
2013	37,6	29	21,2	1,129	8,7	1,377	4,1	944	2,3	326
2014	34,0	106	14,1	0,980	8,3	1,322	4,0	956	3,7	901
2015	31,6	172	15,7	1,028	3,1	437	5,5	1,706	2,8	908

Fuente: Encuesta Nacional de Hogares (ENAHO) 2009-2015
(*) Estimación de la población con desnutrición crónica, teniendo en cuenta el total de la población estimada según porcentajes por quintiles de pobreza a nivel de Lima Metropolitana (ENAHO 2009-2015).
(**) % DC: Porcentaje de desnutrición crónica.

Por tanto, si consideramos que no se encontró un impacto positivo del PAN sobre la desnutrición crónica en menores de cinco años, ni correlación significativa tanto del PIM del PAN y de la ejecución del mismo con los porcentajes de desnutrición crónica; se desarrolló una investigación cualitativa, en la cual se encontraron algunas posibles explicaciones de los resultados de la investigación cuantitativa, las mismas que se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Posibles explicaciones de la ausencia de correlación entre la ejecución del Programa Articulado Nutricional y la prevalencia de desnutrición crónica en menores de cinco años DIRESA Callao 2009-2015

N. °	Posible explicación	Especificaciones
1	Presupuesto inoportuno	Por desvío de la cadena presupuestaria programada, a pesar del registro de ejecución en actividades del PAN. Por demora en la aprobación del presupuesto, lo que retrasa la ejecución presupuestal. Por demora en la obtención de materiales para la ejecución de actividades del PAN. Porque se prioriza la elaboración de material de difusión y no se contrata suficiente personal.
2	Retraso en la implementación del Programa Articulado Nutricional (PAN)	Por demora en compra de bienes y servicios que se necesitan en las actividades del PAN, lo cual influye en el cumplimiento de metas e indicadores. Por cambios constantes en las propuestas y definiciones operacionales del PAN. Por los recursos humanos limitados para el cumplimiento de metas. Por demora en el proceso logístico para la obtención de materiales. Por demora en el proceso logístico para la obtención de materiales. Por pocas actividades extramurales. Por el trabajo de campo limitado, debido a la delincuencia. Por la limitada capacitación a los responsables del PAN, respecto a las definiciones actuales del PAN.
3	Dificultades en la organización de los servicios de salud	Porque hay campañas de salud, pero sobre todo a nivel intramural. Porque se realizan pocos trabajos con juntas vecinales que comprometen a la misma comunidad. “Es poco, pero se hace”. Por el apoyo de ONG, solo por tiempo limitado. Por la falta de recursos humanos, para realizar las consejerías en nutrición. Porque se requiere mayor asignación de presupuesto. Porque se requiere mayor capacitación del personal involucrado con las actividades del PAN.
4	Población	Porque la educación de la madre no permite el buen entendimiento de la información que se brinda respecto al cuidado del niño menor de 3 años. Porque existen aspectos culturales de la población, generan dificultad para acceder a los controles de los niños. Por la presencia de población inmigrante (de otras regiones del país), con dificultad para poner en práctica las recomendaciones nutricionales, esto en relación a los alimentos que se consumen según costumbres.
Dentro de las preguntas de la entrevista, se consideró el tema de fortalezas el PAN y se obtuvieron las siguientes respuestas: ordenamiento del gasto, contratación de personal para realizar actividades del PAN e interés de las autoridades al tratarse de un tema de prioridad nacional.		

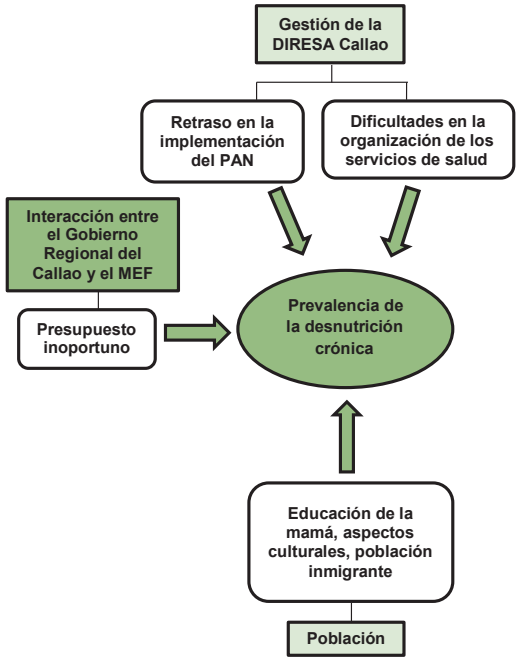


Figura 1. Posibles explicaciones de la prevalencia de la desnutrición crónica en menores de cinco años a nivel de la DIRESA Callao 2009-2015

DISCUSIÓN

En cuanto a la asignación del PIM a nivel de la DIRESA Callao, para las actividades del Programa Articulado Nutricional (PAN), se observó un incremento de S/ 6 739 062 soles en 2009 a S/ 23 537 438 soles en 2015, lo cual concuerda con la publicación de CEPAL [15], en relación al presupuesto por resultados.

Asimismo, se encontró una prevalencia de desnutrición crónica menor al 10,0 %, entre 2009 y 2015, en menores de cinco años a nivel de la DIRESA Callao; y se encontraron los menores porcentajes en 2010 (6,0 %) y 2015 (7,0 %), esto pese a que el presupuesto en 2010 fue aproximadamente 73 % menor al presupuesto de 2015. Este resultado guardó cierta relación con lo señalado en el documento de CEPAL y Unicef [16], respecto a que la desnutrición crónica infantil a nivel de Lima Metropolitana solo ha disminuido en un 3,2 %.

En relación a la población con desnutrición crónica infantil en la región Callao, en 2015, se concentró en un mayor número a nivel del segundo quintil (1028), quintil intermedio (437) y cuarto quintil (1706); resultado que se correlaciona con el documento de CEPAL y Unicef que reportó un aumento de la desnutrición crónica infantil en los mismos quintiles de pobreza [16].

El presente estudio observó que la ejecución presupuestal del PAN fue mayor al 90 % en el período de tiempo analizado, y llegó a un 99,9 % en 2013 y 98,15 %, en 2015; resultado que guarda relación con el estudio de USAID [17], el cual indica que el PAN fue uno de los programas con mejor ejecución presupuestal.

Con respecto a uno de los resultados de la correlación, se encontró que no existe una relación entre el PIM del PAN y el porcentaje de desnutrición crónica (p = 0,921), en la DIRESA Callao, periodo 2009 - 2015, y resultado similar se encontró, en la correlación realizada entre el PIM de los productos del PAN (niños con CRED completo, niños con vacuna completa) y el porcentaje de desnutrición crónica infantil (p=0,644 y 0,247 respectivamente). Esto podría estar relacionado con lo descrito en el Resumen Ejecutivo 2012 [18], que señala la no correspondencia entre la presentación de la desnutrición crónica y la asignación del presupuesto.

En lo correspondiente a otro de los resultados de correlación, se encontró que no existe evidencia para concluir que existe una relación entre las variables PAN (ejecución presupuestal) y desnutrición crónica infantil, en la DIRESA Callao, periodo 2009 – 2015 (p=0,742), lo cual podría indicar que existen otros factores distintos a la ejecución del presupuesto, factores que deben ser investigados para tenerse en cuenta en el proceso de priorización, realización y evaluación de las actividades del PAN; resultado relacionado con lo descrito en

el Resumen Ejecutivo 2012 [18], el cual señala la no correspondencia entre la presentación de la desnutrición crónica y la asignación del presupuesto.

Cabe precisar que la correlación realizada, a nivel del PIM y ejecución presupuestal de los productos más representativos del PAN (niños con CRED completo, niños con vacuna completa), y la prevalencia de desnutrición crónica infantil, fue realizada a nivel poblacional (no individual), hecho que no permite comparar los resultados del presente estudio con los resultados de Cruzado [4], que muestra una relación positiva entre la creación del PAN y la reducción de la desnutrición crónica infantil pero no permite inferir en una relación de causalidad, aspecto que es importante conocer para el ajuste de estrategias de intervención por parte de los tomadores de decisiones, como por ejemplo en las propuestas de interrelación regional y local que se señala en el documento de la Mesa de Concertación de la Región Junín [19].

La prevalencia de desnutrición crónica, entre 2009 y 2015, presentó una variación mínima entre los años 2000 (7,3 %) y 2015 (7,0 %); es decir, de solo 0,3 %, con lo cual, indirectamente, no se observaría un impacto positivo del PAN sobre la prevalencia de desnutrición crónica infantil en menores de cinco años a nivel de la DIRESA Callao, pese a que a partir del año 2009 se contaba con presupuesto asignado para el PAN, a diferencia del año 2000 en el que aún no se contaba con el PAN. Este resultado requiere mayor análisis para la identificación de las causas que podrían estar influyendo en la leve disminución de la desnutrición crónica a nivel de la DIRESA Callao, y en donde valdría la pena evaluar los determinantes sociales en cada uno de los productos abordados mediante el PAN; lo cual está relacionado con lo descrito en el estudio Desnutrición infantil en menores de cinco años en Perú [20], referente a la necesidad de hacer hincapié en los factores determinantes asociados a la desnutrición crónica, para disminuir las tasas de desnutrición crónica.

El presente estudio, mediante la investigación cualitativa, llegó a obtener posibles explicaciones a la ausencia de correlación entre las variables del estudio:

Presupuesto inoportuno: desvío de la cadena presupuestaria programada, demora en la aprobación del presupuesto, demora en la obtención de materiales para la ejecución de actividades del PAN, prioriza la elaboración de material de difusión y no se contrata suficiente personal; aspectos que podrían estar relacionados con la menor realización de actividades de monitoreo, supervisión, evaluación y control del programa articulado nutricional; tal como se describe en el Resumen Ejecutivo del MEF [5]; el cual señala que el menor avance de ejecución se observó en acciones de monitoreo, supervisión, evaluación y control del PAN.

Retraso en la implementación del PAN: demora en compra de bienes y servicios requeridos en las actividades del PAN, cambios constantes en las definiciones operacionales del PAN, recursos humanos limitados para el cumplimiento de metas, demora en el proceso logístico para la obtención de materiales, limitadas actividades extramurales, limitada capacitación a los responsables del PAN. Respecto a este punto, el Informe Resumen Ejecutivo de 2012 [18], describió que el PAN debería enfocarse en intervenir a nivel de los determinantes que causan la desnutrición crónica infantil, centrados en los lugares que las originan, con una articulación de las intervenciones estatales y con actividades que deben llegar a cada persona beneficiaria, para alcanzar el impacto esperado.

Dificultades en la organización de los servicios de Salud: se realizan pocas actividades con juntas vecinales que comprometen a la misma comunidad; apoyo de ONG solo por tiempo limitado, falta de recursos humanos para realizar las consejerías en nutrición, se requiere mayor asignación de presupuesto y mayor capacitación del personal involucrado con las actividades del PAN. Respecto a este punto, el Informe Resumen Ejecutivo de 2012 [18], describió que para eliminar la desnutrición crónica infantil se requiere de mayor asignación de presupuesto público, aunado a un mayor esfuerzo, compromiso y participación de todos los actores claves.

A nivel de la población: la educación de la madre no permite el buen entendimiento de la información que se brinda respecto al cuidado del niño menor de tres años, aspectos culturales de la población generan dificultad para acceder a los controles de los niños, población inmigrante con diferentes costumbres que les dificulta poner en práctica las recomendaciones nutricionales. Respecto a este punto, el estudio Desnutrición Crónica Infantil en el Perú [2] menciona que la educación de la madre tiene el impacto más fuerte en la desnutrición infantil.

La realización de un estudio mixto es una fortaleza de esta investigación porque permitió establecer la existencia o no de correlación de variables, y a partir de ello permitió encontrar posibles respuestas mediante datos cualitativos obtenidos de entrevista a actores involucrados en actividades del PAN en la DIRESA Callao. No obstante, en ese contexto, una debilidad del estudio se centra en la falta de incorporación de datos cualitativos desde el lado de la población beneficiaria del PAN.

Este tipo de estudio podría replicarse a nivel de otras unidades ejecutoras, ya que existe información disponible a nivel de la consulta amigable del MEF, y con lo cual se podría obtener mayor información respecto a los factores que pudieran estar influenciando o no sobre la implementación de actividades del PAN y la prevalencia

de desnutrición crónica en nuestro país.

En conclusión, no se observa un impacto positivo del PAN sobre la prevalencia de desnutrición crónica infantil en menores de cinco años a nivel de la DIRESA Callao, entre 2009-2015.

Las posibles explicaciones de la leve disminución de la prevalencia de desnutrición crónica en menores de cinco años, a nivel de la DIRESA Callao, se relacionan con ciertos factores como presupuesto inoportuno, retraso en la implementación del PAN, dificultades en la organización de los servicios de salud (internos) y con factores de la población (externos) como la educación de la madre aspectos culturales, población proveniente de otras regiones del país.

Contribuciones de los autores: La Dra. Keila Shajian participó en el planteamiento del problema a investigar, elaboración de la metodología del estudio de investigación, desarrollo de la investigación y redacción de su contenido; el Dr. Raúl Carreño participó en el asesoramiento en el diseño del proyecto, apoyo en la metodología del estudio cuantitativo, análisis y presentación de tablas y el Dr. José Garay en la revisión del estudio y elaboración del modelo explicativo que consta como ilustración.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Abanto J. Evolución de la desnutrición crónica en menores de cinco años en el Perú. Rev Perú Med Exp Salud Publica. 2012; 29(3): 402-5.
2. Beltrán A, Seinfeld J. Desnutrición crónica infantil en el Perú: un problema persistente [Internet]. Centro de Investigación de la Universidad del Pacífico; 2009. Disponible en: http://repositorio.up.edu.pe/bitstream/handle/11354/349/DD0914.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. UNICEF. La desnutrición infantil. Causas, consecuencias y estrategias para su prevención y tratamiento [Internet]. 2011. Disponible en: https://www.unicef.es/sites/unicef.es/files/Dossierdesnutricion.pdf
4. Cruzado V. Análisis del Impacto del programa articulado nutricional sobre la Desnutrición Crónica en niños menores de 5 años. DT-01/2012 [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/presu_publ/estudios/PAN_final_fusionado.pdf.
5. Ministerio de Economía y Finanzas. Reporte de Seguimiento de ejecución financiera. Programas Presupuestales con Enfoque de Resultados [Internet]. Lima; 2013. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/presu_publ/ppr/reporte_metas_fisicas_financieras.pdf.
6. Alianza Panamericana por la Nutrición y el Desarrollo. Documento básico, premisas conceptuales y principios estratégicos. SINCO Editores S.A.C [Internet]. Lima; 2009. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/texcom/nutricion/alidoces.pdf.
7. Organización Mundial de la Salud. Malnutrición [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/malnutrition/es/.
8. Aldana U. La desnutrición crónica en Lima Metropolitana. Revista Argumentos [Internet]. 2013. Disponible en: http://revistaargumentos.iep.org.pe/wp_content/uploads/2014/04/aldana_marzo2013.pdf.
9. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Perú: Porcentaje de niñas y niños menores de cinco años de edad con desnutrición crónica, según característica seleccionada, 1991-92, 1996, 2000, 2009, 2014 y 2015 [Internet]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1211/cuadros/Cap_013.xls.
10. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN). Prevalencia DNC 2005 0-59m [Internet]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/insvirtual/BiblioDig/TREFS/LBdum.xls
11. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Anexo Nº 1 Perú: población censada menor de 5 años, proporción de menores de 5 años con desnutrición crónica, según departamento, provincia y distrito, 2007 (Patrón OMS) [Internet]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib0881/libro.pdf.
12. Dirección Regional de Salud Callao. Formulación del Plan Estratégico Institucional de la Dirección de Salud Callao 2013-2016 [Internet]. Disponible en: http://www.diresacallao.gob.pe/wdiresa/documentos/planeamiento/PEI_2013-2016_DIRESA_Callao.pdf.
13. Dirección Regional de Salud Callao. Informe de Evaluación de Actividades del Plan Operativo Anual 2013 [Internet]. Disponible en: http://www.diresacallao.gob.pe/wdiresa/documentos/planeamiento/EVA_POA_ANUAL_2013.pdf.
14. Dirección Regional de Salud Callao. Informe de Evaluación del Plan Operativo Anual 2014 [Internet]. Disponible en: http://www.diresacallao.gob.pe/wdiresa/documentos/planeamiento/EVA_POA_ANUAL_2014.pdf.
15. Córdova F. Presupuesto por resultados: Un Instrumento Innovativo de Gestión Pública [Internet]. Disponible en: https://www.cepal.org/ilpes/noticias/paginas/2/36342/presupuestoporresultados_F_CORDOVA.pdf.
16. CEPAL, Unicef. La construcción de un sistema de protección social adecuado a la infancia en el Perú. Oportunidades y retos [Internet]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/43193/1/S1701141_es.pdf.
17. Sobrevilla A. Ejecución Presupuestal en Salud. Análisis del avance en la ejecución del presupuesto público en salud 2014 [Internet]. Disponible en: http://docplayer.es/66027222-Ejecucion-presupuestal-en-salud-analisis-del-avance-en-la-ejecucion-del-presupuesto-publico-en-salud-2014.html.
18. Inversión en la Infancia. Desnutrición crónica Infantil Cero en el 2016. Una meta alcanzable. El Infobarómetro de la Primera Infancia. Resumen Ejecutivo 2012 [Internet]. Disponible en: http://inversionenlainfancia.net/application/views/materiales/UPLOAD/ARCHIVOS_DOCUMENTO/documento_documento_file/10_desnutricion_resumen.pdf.
19. Mesa de Concertación para la Lucha contra la Pobreza. Comité Ejecutivo Regional Junín. Seguimiento Concertado al Acuerdo de Gobernabilidad para el Desarrollo Regional de Junín, 2015-2018 [Internet]. Disponible en: https://www.mesadeconcertacion.org.pe/publicaciones?page=1

20. Sobrino M, Gutiérrez C, Cunha A, Dávila M, Alarcón J. Desnutrición infantil en menores de cinco años en Perú: tendencias y factores determinantes. Rev Panam Salud Publica. 2014; 35(2): 104-12.

Correspondencia:
Keila Wendy Shajian Torres
Dirección: Calle Carlos Alayza y Roel 2392-Dpto. 603 – Lince, Lima, Perú.
Teléfono: 980314072
Correo electrónico: mdkeilawendy@gmail.com

Recibido: 03 de junio de 2019
Evaluado: 13 de julio de 2019
Aprobado: 20 de agosto 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
Keila Wendy Shajian Torres https://orcid.org/0000-0002-4446-0629
José Garay Uribe https://orcid.org/0000-0003-4052-3204
Ricardo Carreño Escobedo https://orcid.org/0000-0003-3707-2764

Personalidad situacional y síndrome de *burnout* en trabajadores de una institución especializada en rehabilitación

María del Carmen Rodríguez Ramírez*[1], Pedro Enrique Reátegui-Vargas[1]

RESUMEN

Objetivo: Demostrar el nivel de correlación entre las dimensiones del síndrome de *burnout* y los factores de personalidad situacional en los trabajadores de una institución especializada en rehabilitación.
Materiales y métodos: Estudio de tipo no experimental, transversal y correlacional. Fueron 194 participantes entre personal asistencial y administrativo, nombrados y contratados, del Instituto Nacional de Rehabilitación, a quienes se les instruyó de manera individual para la aplicación personalizada del Maslach Burnout Inventory (MBI) y del Cuestionario de Personalidad Situacional (CPS).
Resultados: Existe un nivel mayor de agotamiento emocional en el personal asistencial en comparación con el personal administrativo. El agotamiento emocional se asocia, principalmente, a los factores de ansiedad, estabilidad emocional, agresividad y confianza y seguridad en sí mismo; mientras que la dimensión realización personal (RP) se relaciona más a las escalas de control cognitivo, eficacia, agresividad y confianza y seguridad en sí mismo.
Conclusiones: En este estudio, el síndrome de *burnout* demostró estar relacionado con algunas características de la personalidad situacional.

Palabras clave: Agotamiento profesional; Personalidad; Estrés laboral; Personal de salud; Rehabilitación (Fuente: DeCS BIREME).

Situational personality and burnout syndrome in workers of a rehabilitation center

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the correlation between the dimensions of burnout syndrome and the factors of situational personality in workers of a rehabilitation center.
Materials and methods: A non-experimental, cross-sectional and correlational study conducted with 194 participants belonging to the health and administrative personnel, as permanent or temporary employees, of the Instituto Nacional de Rehabilitación, who were individually instructed to answer the Maslach Burnout Inventory (MBI) and the Situational Personality Questionnaire (SPQ).
Results: The health personnel showed higher levels of psychological burnout than the administrative personnel. Psychological burnout was mainly associated with factors such as anxiety, emotional stability, aggressiveness, self-confidence and self-assurance, whereas the personal realization (PR) dimension was related, to a greater extent, to scales of cognitive control, efficacy, aggressiveness, self-confidence and self-assurance.
Conclusions: The study showed that the burnout syndrome is related to some characteristics of situational personality.

Keywords: Burnout, professional; Personality; Occupational stress; Health personnel; Rehabilitation (Source: MeSH NLM).

1 Instituto Nacional de Rehabilitación "Dra. Adriana Rebaza Flores" Amistad Perú-Japón. Lima, Perú.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

El síndrome de *burnout* (SB) se refiere al cuadro de afección en el profesional, resultante de la interacción de este con el destinatario de su atención y servicio prestados. Fue introducido al ámbito psicológico por la psicóloga Maslach en el año 1977.

El SB se expresa en tres dimensiones: agotamiento emocional (AE) ocurre cuando la reserva emocional para el trato con el otro se consume, despersonalización (DP) o surgimiento de actitudes y sentimientos gradualmente deshumanizantes hacia el otro, y realización personal (RP) que se refiere a un incipiente y progresivo sentimiento de frustración y ausencia de logro (tanto personal como profesional) [1,2].

Inicialmente, se consideraba en el ámbito asistencial y de salud, ahora se extiende al campo de los servicios en general (p. ej., educación, organizaciones). Tiene riesgos e implicancias, tanto para el profesional como para quien recibe el servicio y para la institución en que se labora.

La expresión del SB varía según diversos factores. Por ejemplo, mayor edad, tener hijos, percepción de sentirse valorado, optimismo, satisfacción en el trabajo y satisfacción salarial son variables intervinientes tanto en la aparición, como en la prevención del SB [3]. En los profesionales de la salud y de educación se encontraron las tasas más altas de este síndrome [4-6].

Los primeros, por estar sometidos a altas cargas de estrés laboral, son los más susceptibles de experimentar agotamiento emocional, que se desarrolla en instituciones en las cuales las condiciones de trabajo son más desfavorables respecto a la autonomía, el soporte organizacional y el control sobre el ambiente [7]. Existieron algunas diferencias en los porcentajes de las tres dimensiones evaluadas según los diferentes estudios; sin embargo, el componente de AE fue característico de *burnout* y con el que se relacionó con más frecuencia en los diversos estudios [8]. Diversos factores asociados con el SB en las diferentes investigaciones contribuyeron significativamente a predecir su presencia [9,10].

La personalidad es considerada como un conjunto de rasgos, patrones o estilos de comportamiento estables y permanentes a lo largo del tiempo, que determinan cómo la persona piensa, siente y actúa ante los estímulos de su entorno [11]. Las tres dimensiones del SB, antes citadas, están íntimamente ligadas al concepto de personalidad. Altos niveles de *burnout* se encuentran relacionados significativamente con algunos rasgos de personalidad, como la ansiedad, la tensión y la inestabilidad emocional [12].

De manera similar, se ha demostrado la existencia de relaciones entre el neuroticismo, el locus de control externo y el patrón A con respecto a determinadas características del SB [1,13-15]. Asimismo, la literatura sugiere que la personalidad tipo D es vulnerable para el desarrollo del *burnout* [16]. Es también importante el papel de la personalidad resistente como inductor de estrategias de afrontamiento adaptativas que reducen la probabilidad de experimentar los procesos de estrés y *burnout*, y permiten al individuo orientarse al bienestar y a la salud [17].

La personalidad situacional está referida al patrón de "aquellos rasgos más consistentes y las tendencias comportamentales del sujeto en las distintas situaciones y contextos de la vida" [18]. En la respuesta ante diferentes situaciones, la presencia de rasgos o patrones persistentes de formas de percibir, relacionarse y pensar sobre el entorno y sobre uno mismo definirían el tipo de respuesta ante determinada situación.

Al entender la personalidad como consistente, a lo largo del tiempo y ante diferentes situaciones, e integrar estos dos aspectos [19], surge el concepto de "personalidad situacional" y el Cuestionario de Personalidad Situacional (CPS) para su evaluación [18].

Como se ha descrito anteriormente, se han realizado estudios en el campo de la personalidad y el SB. Sin embargo, son escasos los referidos específicamente a la personalidad situacional. Este aspecto motiva la realización del presente estudio, en un afán de explorar la interacción del SB —principalmente, la dimensión de agotamiento emocional— y los factores de personalidad situacional en una muestra de trabajadores de salud. De esta manera, se busca contribuir a la prevención del impacto del SB, tanto a nivel individual, como social y organizacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El presente estudio es de tipo no experimental, debido a que no se han manipulado variables. Además, es transversal, porque el recojo de los datos se realizó en un tiempo determinado, y correlacional debido a que se relacionan las dimensiones del MBI y los factores del CPS [20]. La muestra estuvo formada por 194 participantes, entre trabajadores asistenciales y administrativos, así como nombrados y contratados, del Instituto Nacional de Rehabilitación (médicos, tecnólogos médicos, trabajadoras sociales, psicólogos, trabajadores administrativos).

Variables y mediciones

Maslach Burnout Inventory (MBI). El cuestionario consta de 22 ítems sobre los sentimientos personales y las actitudes del profesional en su centro laboral y hacia las personas a las que prestan sus servicios [21]. Cada ítem es valorado con una escala tipo Likert que indica la frecuencia con la que se ha experimentado la situación descrita en el ítem durante el último año. Los ítems se distribuyen en tres dimensiones: AE (9

ítems, α = 0,746 [0,689; 0,796]), DP (5 ítems, α = 0,322 [0,158; 0,462]) y RP (8 ítems, α = 0,818 [0,777; 0,855]). Como se aprecia, el bajo valor del coeficiente alfa de la escala DP indicó una baja confiabilidad de esta. Además, esto se corroboró a través de un análisis factorial exploratorio, el cual evidenció dos factores identificables con AE y RP; sin embargo, no logró identificar con claridad un factor de DP. Por este motivo, se decidió no utilizar esta escala en los análisis.

Cuestionario de Personalidad Situacional (CPS). El cuestionario consta de 233 elementos cuyas redacciones aluden a diversos estilos y tendencias de comportamiento que se responden de manera dicotómica (Sí o No). Fue diseñado con el objetivo de determinar los patrones o estilos de comportamiento más consistentes y estables de la persona en los distintos contextos y el reconocimiento del peso de las situaciones sociales en la especificación de su conducta [18]. Consta de 15 variables de personalidad o escalas y 3 medidas de validez de las respuestas. En el presente estudio se trabajó únicamente con las 15 escalas de personalidad; estas son estabilidad emocional (Est), ansiedad (Ans), autoconcepto (Auc), eficacia (Efi), autoconfianza y seguridad en sí mismo (Csg), independencia (Ind), dominancia (Dom), control cognitivo (Ccg), sociabilidad (Soc), ajuste social (Ajs), agresividad (Agr), tolerancia (Tol), inteligencia social (Ins), integridad-honestidad (Inh), liderazgo (Lid). Se obtuvieron coeficiente alfa de Cronbach entre 0,613 (Tol) y 0,809 (Ans), a excepción de las escalas Ind (α = 0,339), Ajs (α = 0,402) e Ins (α = 0,502), las cuales no fueron utilizadas en el análisis por su baja confiabilidad.

Análisis estadístico

Se calcularon los estadísticos descriptivos de las variables estudiadas: media, mediana, desviación estándar, asimetría, curtosis. A continuación, se realizó la comparación entre los trabajadores administrativos y asistenciales en relación a las dimensiones de *burnout*, para lo cual se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Asimismo, se calculó la correlación rango biserial como una medida de la magnitud del efecto. Finalmente, se analizó la asociación entre las dimensiones del *burnout* (AE y RP) y las doce escalas de personalidad estudiadas. Para este fin, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, debido a que los datos presentaron una distribución alejada de la curva normal. Los análisis se realizaron en el programa JASP versión 0.8.2 [22].

Consideraciones éticas

Se solicitó permiso a la Dirección General de la institución donde se recogieron los datos, la cual emitió una Resolución Directoral avalando la realización del presente estudio. Debido a las condiciones laborales de los participantes en un centro asistencial especializado y público, estos no podían ser agrupados para responder al MBI y al CPS de manera colectiva. Por lo tanto, cada participante recibió la instrucción personal de responder cada cuestionario el mismo día en que se recibió, y en un solo momento, a fin de evitar distorsiones en la respuesta y durante un periodo de tiempo continuo, sin hacer pausas innecesarias; eventualmente, podrían resolverlos en dos momentos. Esta instrucción trató de evitar distorsiones en las respuestas que posiblemente serían influenciadas por los intervalos de tiempo y posibles cambios de ánimo. Asimismo, cada participante firmó un consentimiento informado previa orientación de los objetivos del estudio.

RESULTADOS

En el estudio participaron 194 personas, entre trabajadores asistenciales y administrativos, así como nombrados y contratados, del Instituto Nacional de Rehabilitación (Tabla 1). Del total de participantes, 60 fueron varones (30,9 %) y 134 fueron mujeres (69,1 %). Las edades de los participantes se hallaron entre los 24 y 66 años, con una edad promedio de 43,65 ± 9,39. Cincuenta participantes (25,8 %) fueron administrativos (profesionales y técnicos administrativos) y 144 (74,2 %) fueron asistenciales (tecnólogos médicos, médicos, trabajadoras sociales, psicólogos, etc.), como se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Características ocupacionales de los participantes

Categoría	Nombrados	%	Contratados	%	Total	%
Técnicos administrativos	22	17,9	13	18,3	35	18,0
Administrativos	14	11,4	1	1,4	15	7,7
Técnicos de prótesis	8	6,5	0	0,0	8	4,1
Técnicos médicos	22	17,9	22	31	44	22,7
Enfermeras	5	4,1	1	1,4	6	3,1
Médicos	21	17,1	2	2,8	23	11,9
Técnicos de enfermería	18	14,6	14	19,7	32	16,5
Profesores	2	1,6	12	16,9	14	7,2
Asistentes sociales	5	4,1	3	4,2	8	4,1
Psicólogas	6	4,9	3	4,2	9	4,6
Total	123		71		194	

En primer lugar, se calcularon los estadísticos descriptivos básicos: media, mediana, desviación estándar, asimetría y curtosis (Tabla 2). Los valores de asimetría van desde 0,32 a 1,94; y en curtosis, van de 0,14 a 5,22, lo que indicaría una distribución que no se ajusta a la normalidad. Esto se corroboró al observar los histogramas de frecuencias, los cuales indicaron una clara falta de simetría en algunas de las variables. Por este motivo, se utilizaron pruebas no paramétricas.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las variables estudiadas

Categoría	M	Mdn	DE	Asimetría	Curtosis
Agotamiento emocional	13,47	12,0	9,05	0,96	1,43
Realización personal	41,29	44,0	8,97	-1,94	3,51
Estabilidad emocional	18,22	19,0	4,31	-0,65	-0,16
Ansiedad	11,27	10,5	4,97	0,32	-0,50
Autoconcepto	11,12	11,0	2,37	-0,36	-0,28
Eficacia	21,06	21,5	2,79	-1,03	3,51
Confianza y seguridad	19,66	20,0	3,12	-1,30	2,10
Dominancia	9,10	8,0	3,97	0,71	0,38
Control cognitivo	19,76	20,0	2,54	-1,52	3,62
Sociabilidad	17,24	17,0	3,91	-0,57	0,06
Agresividad	6,47	6,0	3,44	0,66	0,59
Tolerancia	13,32	14,0	2,73	-0,95	1,33
Integridad-honestidad	22,03	23,0	2,69	-1,82	5,22
Liderazgo	9,76	9,5	3,55	0,41	0,14

M: Media
Mdn : Mediana
DE: Desviación estándar

En cuanto a la presencia de las dimensiones del MBI en los participantes, los datos indican un nivel mayor de AE en el personal asistencial en comparación con el personal administrativo, mientras que en la dimensión de RP no hay mayores diferencias en los niveles alcanzados por cada grupo (Tabla 3). Sin embargo, la correlación rangobiserial indica que las diferencias en agotamiento emocional son pequeñas entre trabajadores asistenciales y administrativos.

Tabla 3. Comparación entre personal asistencial y administrativo en relación al agotamiento emocional (AE) y la realización personal (RP)

	Contratados	p	Correlación rango-biserial
Agotamiento emocional	2863	0,031	-0,205 [-0,375; -0,021]
Realización personal	3446	0,647	-0,043 [-0,225; 0,142]

En cuanto a la asociación entre las distintas escalas del CPS y las dimensiones del MBI, se observa que, en general, las correlaciones son entre pequeñas y moderadas (Tabla 4). Se aprecia que la mayor correlación se da entre la ansiedad y el AE (rs = 0,315). El AE se encuentra asociado principalmente a los factores de ansiedad, estabilidad emocional, eficacia, agresividad y confianza y seguridad en sí mismo, mientras que la dimensión RP se halla más asociada a las escalas control cognitivo, eficacia, agresividad y confianza y seguridad en sí mismo.

Tabla 4. Asociación entre las dimensiones del MBI y las escalas del CPS

Categoría	AE	RP
Estabilidad emocional	-0,250***	0,160*
Ansiedad	0,315***	-0,088
Autoconcepto	0,016	0,109
Eficacia	-0,234***	0,202**
Confianza y seguridad	-0,200***	0,198**
Dominancia	0,094	-0,045
Control cognitivo	-0,120	0,243***
Sociabilidad	-0,063	0,080
Agresividad	0,230***	-0,199**
Tolerancia	-0,117	0,158
Integridad-honestidad	-0,149*	0,190**
Liderazgo	0,025	0,023

* p < 0,05
** p < 0,01
*** p < 0,001

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio es determinar el nivel de correlación entre las dimensiones del SB a través del *Maslach Burnout Inventory* (MBI) y los factores de personalidad estudiados por el Cuestionario de Personalidad Situacional (CPS) en una muestra de trabajadores administrativos y asistenciales de una institución estatal especializada en rehabilitación física. Se encontró que existía un mayor índice de AE en los trabajadores asistenciales que en los trabajadores administrativos, mientras que no se hallaron diferencias en cuanto a la dimensión de RP. Este primer resultado coincide con otros hallazgos que refieren una elevada prevalencia del SB en el personal que labora en los servicios de rehabilitación [4,5]. Esto se explica por la actividad profesional en el campo de las grandes discapacidades con personas de diferentes edades que han presentado traumatismos craneoencefálicos, amputaciones, lesiones medulares, secuelas de desórdenes cerebrovasculares, entre otros. Esta actividad supone una elevada carga de estrés y desgaste emocional [5].

En cuanto a las escalas del CPS y las dimensiones del MBI, se halló que el AE estuvo relacionado con mayores niveles de ansiedad, menor estabilidad emocional, mayor agresividad, menor eficacia y menor confianza y seguridad. En cuanto a la RP, se asoció con menor agresividad, mayor eficacia, mayor confianza y seguridad, y mayor control cognitivo.

No se encuentran trabajos específicos con el CPS en relación al SB. Sin embargo, se halla referencia a trabajos con variables semejantes, como el neuroticismo *(Big Five)* o la inestabilidad emocional [13]. El neuroticismo describe a una persona ansiosa, vulnerable, emotiva, impulsiva, impaciente e irritable [23]. Según Deary et al., como cita Gil-Monte PR [1], existen correlaciones significativas entre el neuroticismo y las tres dimensiones del MBI, de forma más intensa y positivamente, con el AE, lo que coincide con nuestro estudio. En el mismo sentido, Van der Wal et al. [15] encontraron que la RP se relacionó con los cinco factores de personalidad del BFI, siendo el neuroticismo el factor de riesgo más importante para las tres dimensiones del SB.

Al revisar la bibliografía, se observa que otras variables relacionadas positiva y significativamente con el AE son el patrón conductual tipo A (individualistas y con poca interacción social), la afectividad negativa, el locus de control (externo), entre otras [1]. Una variable que ha recibido atención recientemente en los estudios sobre el SB es la personalidad tipo D, la cual consiste en un rasgo compuesto de afectividad negativa en combinación con una inhibición de dichas emociones [16].

En cuanto al control y seguridad en sí mismo, es relevante el constructo *personalidad resistente* y sus componentes (compromiso, control y reto). Donde el control se refiere a la tendencia a creer que uno mismo influye en los eventos

y resultados de sus acciones, y minimiza sus creencias o sentimientos de indefensión ante eventos negativos [17].

Este constructo actuaría como modulador (a manera de locus interno) que reduce la probabilidad de desarrollar la patología en presencia de estresores [1] y por ende su vulnerabilidad al estrés. Es posible concluir que, a mayor estabilidad emocional, existirá una menor propensión al AE, lo cual coincide con lo hallado en otros estudios [12].

En relación a los factores eficacia y confianza y seguridad en sí mismo, estos se asocian de manera positiva con la RP y de manera negativa con el AE, lo cual coincidió con lo hallado por otros investigadores [12,13,16]. Fuente-Solana et al. [13] afirman, además, que existe una relación negativa entre los niveles de RP y neuroticismo. Este hallazgo está en consonancia con lo encontrado en el presente estudio, que evidencia una relación significativa entre la agresividad y la RP.

El factor agresividad se relaciona con la afectividad negativa (que implica experimentar angustia, ansiedad, irritabilidad, pesimismo y preocupación; además una visión negativa de uno mismo, del mundo, el futuro, y otros) y con la inhibición social. Ambas, la afectividad negativa y la inhibición social, constituyen características de la personalidad tipo D [16].

Los individuos que presentan este tipo de personalidad son propensos a percibir su entorno como estresante, lo cual puede derivar en un mayor riesgo de agotamiento. Es posible concluir, como Geuens et al. [16], que los factores individuales pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo del agotamiento emocional y, por ende, en el SB.

Por otra parte, nuestros resultados no evidenciaron relaciones significativas entre RP y otros factores de la personalidad situacional asociados con neuroticismo o con afectividad negativa. Igualmente, no se observaron correlaciones significativas importantes de RP, ni con baja estabilidad emocional ni con ansiedad, entre otros.

Por el contrario, sí se encontró una correlación significativa entre personalidad situacional y el AE, lo cual indicaría que los factores que componen la personalidad situacional están más relacionados con AE que con RP [8].

Asimismo, al analizar los factores del CPS que mostraron relaciones significativas con el SB, es posible identificar un doble patrón. Por un lado, los factores de vulnerabilidad al estrés estarían constituidos por alta ansiedad, baja estabilidad emocional, elevados niveles de agresividad y falta de control cognitivo. Por otro lado, los factores del CPS de fortaleza frente al estrés estarían conformados por alta eficacia, adecuada confianza y seguridad en sí mismo, así como buen control cognitivo.

Un diseño longitudinal y con una muestra más diversa y numerosa permitiría una mayor consistencia y generalizabilidad de los resultados encontrados. Otra posible limitación sería el no haber trabajado con las variables sociodemográficas ni organizacionales. Aunque se conoce la influencia de estos elementos que no hemos considerados, se optó, ex profeso, explorar relaciones simples entre las variables estudiadas, como una primera aproximación al estudio de la personalidad situacional en relación al SB en población peruana. De otro lado, se decidió por trabajar con los puntajes directos del MBI en vez de los puntos de corte, ya que estos varían según los estudios y los autores [24].

Sin embargo, aún si consideramos lo mencionado, estas limitaciones no desestiman los hallazgos. Por el contrario, indican la necesidad de ampliar el campo de estudio del SB y sus componentes, así como su interacción con todas las actividades del ser humano y la sociedad misma.

En conclusión, existe una relación directa y significativa entre ansiedad, agresividad y AE, así como una relación inversa entre eficacia, estabilidad emocional, autoconfianza y seguridad en sí mismo y AE. En cuanto a la dimensión RP, encontramos una relación directa con los factores eficacia, autoconfianza, seguridad en sí mismo y control cognitivo o autocontrol e inversa con el factor agresividad. Los resultados podrían ser más enriquecedores con un enfoque longitudinal, que abarcara factores tanto sociodemográficos como organizacionales y otros; sin embargo, el presente estudio no deja de contribuir al mayor y mejor conocimiento del SB y sus implicancias.

Contribuciones de los autores: La autora principal María del Carmen Rodriguez Ramírez y el coautor Pedro Enrique Reategui Vargas contribuyeron en todas las secciones del artículo presentado.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el Instituto Nacional de Rehabilitación "Dra. Adriana Rebaza Flores" Amistad Perú-Japón, Perú.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gil-Monte PR. El síndrome de quemarse por el trabajo (Burnout): una enfermedad laboral en la sociedad del bienestar. 1a ed. Madrid: Pirámide; 2005.
2. Gil-Monte PR, Peiró Silla JM. Desgaste psíquico en el trabajo: el síndrome de quemarse. 1a ed. Madrid: Síntesis; 1997.
3. Grau A, Flichtentrei D, Suñer R, Prats M, Braga F. Influencia de factores personales, profesionales y transnacionales en el síndrome de burnout en personal sanitario hispanoamericano y español (2007). Rev Esp Salud Pública. 2009; 83(2): 215-30.
4. Castro Sánchez AM, Rodríguez Claro ML, Moreno Lorenzo C, Vicente

Martín C, Arroyo Morales M, Fernández Fernández MJ. Prevalencia del síndrome de burnout en Fisioterapia. Fisioterapia. 2006; 28(1): 17-22.
5. Expósito Tirado JA, Echevarría Ruiz de Vargas C, Del Pino Algarrada R, Díaz Borrego P, Algarín Fiestas MI, Cayuela Domínguez A. Prevalencia y factores asociados al síndrome de estar quemado (burnout) en los servicios de rehabilitación. Rehabilitación (Madr). 2004; 38(2): 59-65.
6. Kumar S. Burnout and doctors: prevalence, prevention and intervention. Healthcare (Basel). 2016; 4(3): E37.
7. Nogueira LS, Sousa RMC, Guedes ES, Santos MAD, Turrini RNT, Cruz DALMD. Burnout and nursing work environment in public health institutions. Rev Bras Enferm. 2018; 71(2): 336-42.
8. Merino-Plaza MJ, Carrera-Hueso FJ, Arribas-Boscá N, Martínez-Asensi A, Trull-Maravilla E, Fikri-Benbrahim N. Burnout in the staff of a chronic care hospital. Rev Saude Publica. 2018; 52: 45.
9. Beas R, Anduaga-Beramendi A, Maticorena-Quevedo J, Mayta-Tristán P. Factores asociados con el síndrome de Burnout en médicos y enfermeras, Perú 2014. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. 2017; 74(4): 331-7.
10. Elbarazi I, Loney T, Yousef S, Elias A. Prevalence of and factors associated with burnout among health care professionals in Arab countries: a systematic review. BMC Health Serv Res. 2017; 17(1): 491.
11. Bermúdez Moreno J, Pérez-García AM, Ruiz Caballero JA, Sanjuán Suárez P, Rueda Laffond B. Psicología de la Personalidad. 1a ed. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2011.
12. Cebrià J, Segura J, Corbella S, Sos P, Comas O, García M, et al. Rasgos de personalidad y burnout en médicos de familia. Atención Primaria. 2001; 27(7): 459–68.
13. De la Fuente-Solana EI, Gómez-Urquiza JL, Cañadas GR, Albendín-García L, Ortega-Campos E, Cañadas de la Fuente GA. Burnout and its relationship with personality factors in oncology nurses. Eur J Oncol Nurs. 2017; 30: 91-6.
14. Hernández Zamora GL, Olmedo Castejón E. Un estudio correlacional acerca del síndrome del "estar quemado" (burnout) y su relación con la personalidad. Revista Cuatrimestral de Psicología. 2004; 22(1): 121-36.
15. Van der Wal RA, Bucx MJ, Hendriks JC, Scheffer GJ, Prins JB. Psychological distress, burnout and personality traits in Dutch anaesthesiologists: a survey. Eur J Anaesthesiol. 2016; 33(3): 179-86.
16. Geuens N, Braspenning M, Van Bogaert P, Franck E. Individual vulnerability to burnout in nurses: The role of Type D personality within different nursing specialty areas. Burnout Research. 2015; 2(2-3): 80-6.
17. Moreno Jiménez B, Garrosa Hernández E, González Gutiérrez JL. Personalidad resistente, burnout y salud. Escritos de psicología. 2000; 4: 64-77.
18. Fernández Seara JL, Seisdedos Cubero N, Mielgo Robles M. Cuestionario de personalidad situacional. 4a ed. Madrid: TEA Ediciones; 2008.
19. Araujo Robles ED. Cuestionario de personalidad situacional: estudio psicométrico y comparativo en adolescentes de Lima. Revista de Psicología. 2014; 16(2): 139-51.
20. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio MP. Metodología de la investigación. 6a ed. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2014.
21. Redondo Sánchez A, Gómez Raposo C, Moreno García V. Evaluación del síndrome de agotamiento emocional. En: González Barón M, Lacasta Reverte MA, Ordóñez Gallego A, editores. El síndrome de agotamiento emocional en oncología. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p. 45-52.
22. JASP Team. JASP Statistics [Internet]. 2018. Disponible en: https://jasp-stats.org/
23. Cloninger SC. Teorías de la personalidad. 3a ed. México: Pearson Educación; 2003.
24. Dominguez-Lara S, Fernández-Arata M. Sobre la prevalencia del burnout en profesionales de la salud. Rev Chil Ped. 2018; 89(2): 290-1.

Correspondencia:
María del Carmen Rodríguez Ramírez
Dirección: Av. Defensores del Morro, cuadra 2, Chorrillos. Lima, Perú.
Teléfono: +51997918826
Correo electrónico: maricarmen669@hotmail.com

Recibido: 18 de junio de 2019
Evaluado: 22 de agosto de 2019
Aprobado: 12 de setiembre 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
María del Carmen Rodríguez R. https://orcid.org/0000-0001-9397-4303
Pedro Enrique Reátegui-Vargas https://orcid.org/0000-0002-3515-649X

Actitud, motivación y ansiedad y su relación con el rendimiento académico en estudiantes del Posgrado. Universidad César Vallejo 2017

Miryam Griselda Lora Loza* [1,a]

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre la actitud, motivación y ansiedad con el rendimiento académico en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo, 2017.
Materiales y métodos: Estudio descriptivo-correlacional de diseño transversal en 240 estudiantes de la Maestría en Gestión de los Servicios de Salud 2017 I - II que respondieron voluntariamente al Cuestionario IPRI, vía correo electrónico, a través de los coordinadores de las sedes académicas de Tacna, Huancayo, Ica, Ayacucho, Huancavelica, Abancay y Trujillo.
Resultados: Se encontró a nivel nacional una mayor proporción de estudiantes cuya actitud es buena hacia los contenidos académicos (52,9 %) y hacia los aprendizajes (54,6 %) y es regular hacia las implicancias sociales (75,8 %). La motivación intrínseca es media (68,3 %), así como la motivación extrínseca (50,8 %). La amotivación es baja (78,8 %). El estado de ansiedad es normal (78,8 %) y los rasgos de ansiedad son normales (78,3 %). El rendimiento académico es bueno (55,4 %).
Conclusiones: Existe correlación positiva significativa entre las dimensiones de la actitud (hacia las implicancias sociales) y la motivación extrínseca, con respecto al rendimiento académico.

Palabras clave: Actitud; Motivación; Ansiedad; Rendimiento académico (Fuente: DeCS BIREME).

Attitude, motivation and anxiety, and their relationship with the academic performance in graduate students. Universidad César Vallejo, 2017

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship that attitude, motivation and anxiety have with the academic performance in students of the Master's Program in Medical Sciences of the Universidad César Vallejo, 2017.
Materials and methods: A descriptive-correlational cross-sectional study was carried out in 240 students of the Master's Program in Healthcare Administration 2017-I/II that voluntarily answered the IPRI Questionnaire, via e-mail, through the coordinators of the academic offices in Tacna, Huancayo, Ica, Ayacucho, Huancavelica, Abancay and Trujillo.
Results: The research showed a higher proportion of students with a good attitude towards the academic content (52.9 %) and learning (54.6 %), and a fair attitude towards social implications (75.8 %) at a national level. The intrinsic and extrinsic motivation showed fair levels (68.3 % and 50.8 %, respectively), while the amotivation levels were low (78.8 %). The anxiety state and features exhibited normal levels (78.8 % and 78.3 %, respectively), and the academic performance was good (55.4 %).
Conclusions: There is a significant positive correlation between the dimensions of attitude (towards social implications) and extrinsic motivation regarding the academic performance.

Keywords: Attitude; Motivation; Anxiety; Academic performance (Source: MeSH NLM).

1 Universidad César Vallejo. Trujillo, Perú.
a Doctorado en Planificación y Gestión, Obstetra.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

El estudio parte de la identificación de dos elementos actuales: la necesidad, en las últimas décadas, de profesionales altamente competitivos en los mercados laborales nacional e internacional, lo que ha hecho que la educación de posgrado se haya difundido como el medio más adecuado para satisfacerla; y el aumento, año a año, de ofertas de especialidades, maestrías y doctorados de todas las universidades, especialmente en países en desarrollo como el nuestro [1].

En los últimos veinte años, a nivel mundial, las universidades han aumentado exponencialmente las ofertas educativas de posgrado en todas las áreas, y también el número promedio de estudiantes por aula en estos programas; además, han aparecido nuevas formas de evaluar el trabajo educativo en estos niveles con base en nuevos criterios valorativos sobre los programas del posgrado [1].

Al año 2000, del total de carreras profesionales en el mundo, aproximadamente el 15 % contaba con programas de posgrado (mayormente, maestrías). Al 2010, este porcentaje se había triplicado, y hoy, las carreras profesionales que cuentan con programas de posgrados superan el 65 %. Por su parte, los profesionales que requerían estos estudios pasaron de 5 % a 38 % en el mismo periodo, de tal forma que el número de programas de posgrado por universidad aumentó del 0,5 % al 46 % [2].

Este aumento en la oferta y la demanda sobre los programas de posgrado establece diferentes dinámicas en el desarrollo de las carreras profesionales. Su impacto es distinto en cada nación, e incluso, en universidades del mismo país. Lo anterior deriva en una gran preocupación por la importancia de una nueva categoría de estudiantes universitarios de posgrado que tienen que resolver problemas académicos, y también psicológicos, familiares, laborales y sociales, mientras concluyen el posgrado con el trabajo de tesis [3].

A nivel mundial, solo 1 de cada 3 estudiantes de posgrado logra obtener su grado académico en ese nivel mientras enfrenta, en esa etapa, múltiples situaciones positivas y negativas, de motivación intrínseca y extrínseca, y de ansiedad, que pocas veces se han estudiado como problemas dentro de la formación educativa del posgrado y, menos aún, han sido relacionados al rendimiento académico, por lo que se tienen pocas referencias directas al respecto [2].

En nuestro país, los problemas al respecto son similares e, incluso, más evidentes en lo relativo a la culminación exitosa del posgrado con el trabajo de tesis. Solo 1 de cada 5 estudiantes de posgrado (especialidad, maestría o doctorado) logra sustentar su tesis exitosamente [4].

Las actitudes frente a los contenidos curriculares, hacia los aprendizajes y las implicancias sociales, así como los elementos motivacionales (intrínsecos y extrínsecos) y los procesos de ansiedad que se generan desde el inicio de los procesos de enseñanza y aprendizaje, son los elementos que agudizan los problemas y muchas veces pasan a constituirse en los principales condicionantes del resultado final [5].

En nuestro país, en las universidades, sobre todo las privadas, se han generado distintos tipos de estímulos mediante el crecimiento de la cooperación académica internacional. Pero la sociedad demanda que los egresados de posgrado respondan, primero, a criterios de calidad de los sistemas educativos, y lo expresa en las leyes de educación superior que priorizan los temas de evaluación institucional y la acreditación profesional de pregrado y posgrado, como instrumentos para alcanzar el mejoramiento de la calidad y la modernización de la institución [6].

La Universidad César Vallejo de Trujillo cuenta con diseños curriculares basados en modelos académicos que promueven el desarrollo del conocimiento y las habilidades funcionales por áreas profesionales y, además, de un conjunto de aptitudes para asumir el liderazgo de los procesos de desarrollo laboral con pensamiento crítico, la orientación al logro, la eficacia en la comunicación, el trabajo en equipo, la creatividad, el sentido ético y la ciudadanía. Las competencias funcionales y las de liderazgo convergen en las mallas curriculares de los diversos programas; y se evalúan y actualizan permanentemente con la finalidad de mejorarlas y modernizarlas.

Los estudiantes, según sus experiencias individuales, sus ocupaciones laborales y sus problemas familiares y sociales, transforman sus comportamientos para buscar un mayor "rendimiento académico". Sin embargo, los procesos de enseñanza y aprendizaje son asumidos con muchos temores e interrogantes, a pesar de esforzarse por entenderlos y adaptarse a ellos [7]. Es decir, estos procesos distan de lo ideal (entusiasmo, alta motivación académica, satisfacción por alcanzar nuevas metas profesionales, entre otros) y se producen efectos contradictorios en actitudes, motivaciones y ansiedades, y, generalmente, no se encuentran explicaciones lógicas al ser puestos en el plano del resultado académico o en correspondencia con el rendimiento académico [7-9].

La presente investigación analiza en profundidad estos problemas a través de la interpretación y discusión de sus propios resultados, de ahí su aporte a la comprensión de la realidad universitaria actual en el posgrado y también la pertinencia de realizar este estudio dentro del Programa de Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo en el año 2017.

En este contexto, el objetivo de la investigación es determinar la relación entre la actitud, motivación y ansiedad con el rendimiento académico en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo, 2017.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo-correlacional de corte transversal. La población estuvo constituida por todos los estudiantes de la Maestría en Gestión de los Servicios de Salud de la Universidad César Vallejo a nivel nacional. El muestreo fue no probabilístico e intencionado. Como criterio de inclusión se consideró haber finalizado el último curso del ciclo académico de la maestría en los períodos 2017-I y 2017-II. Participaron 240 estudiantes de ambos sexos y mayores de 28 años de siete (7) sedes académicas subregionales: Huancavelica (18), Huancayo (28), Tacna (30), Ica (34), Ayacucho (50), Abancay (19) y Trujillo (61).

Se aplicó una encuesta basada en el Instrumento de Evaluación de Características Psicológicas (IPRI), adaptada para esta investigación. La adaptación del IPRI se basó en la revisión bibliográfica sobre la actitud, motivación, amotivación y ansiedad, y su relación con el rendimiento académico en ciencias de la salud. Para elaborar el IPRI se partió de los estudios de Pozo y Gómez (1998) [10], Carratalá (2004) [11] y la validación de Castrillón y Borrero (2005) [12] del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI, para adolescentes y adultos) creado por Spielberger, Goursch y Lushene (1982) [13]. Los 48 ítems y la estructura de 4 dimensiones (actitud, motivación, amotivación y ansiedad) fueron resultado del trabajo de Vallejo M. 2012 [14] en nuestro país, que validó el IPRI con dicha estructura en 1261 estudiantes de posgrado de ciencias en Ingeniería Ambiental (267), Ingeniería de Sistemas (388), Ingeniería Civil (258), Ingeniería de Alimentos (184) y Arquitectura (164) de la Universidad Peruana Unión 2009-I y 2011-II.

El estudio utilizó un cuestionario de 48 ítems estructurados en 4 dimensiones (actitud, motivación, amotivación y ansiedad) diseñado inicialmente por Vallejos [14] y adaptado al estudio en el contexto de posgrado. La distribución de ítems por dimensiones en el cuestionario fue la siguiente: 16 sobre actitud (4 de actitud hacia los contenidos, 8 de actitud hacia los aprendizajes y 4 de actitud hacia las implicancias sociales), 12 sobre motivación (8 sobre motivación intrínseca y 4 sobre motivación extrínseca), 5 sobre amotivación, y 15 sobre ansiedad (7 de ansiedad según el estado y 8 de ansiedad según los rasgos). Para la variable rendimiento académico se contó con el apoyo de la oficina de Registros Académicos de Escuela de Posgrado de la universidad.

Variables y mediciones

Las variables estudiadas fueron la actitud, motivación y ansiedad relacionadas con el rendimiento académico en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo, 2017, medidas con instrumentos adecuados en la estructura y en el contenido del constructo. Se sometió al Comité de Expertos constituido por 7 miembros de reconocida trayectoria académica e investigativa en Posgrado en Ciencias de la Salud y Educación. El resultado de la concordancia de las respuestas de los jueces es mayor que 90 %, con lo que se aceptaron los 48 ítems.

La confiabilidad de la prueba se estableció con el análisis de fiabilidad de un estudio piloto que contó con 21 estudiantes de Posgrado en Ciencias de la Salud de la Ciudad de Trujillo, en el que la actitud hacia los contenidos obtuvo un coeficiente Alfa de Cronbach de 0,915 (basado en elementos estandarizados), la actitud hacia los aprendizajes fue de 0,858; la actitud hacia las implicancias sociales obtuvo 0,770; la motivación intrínseca fue de 0,829; la motivación extrínseca fue de 0,797; la amotivación fue de 0,792; la ansiedad, en lo relativo al estado de ansiedad 0,834 y, finalmente, la ansiedad en relación a los rasgos tuvo un alfa de Cronbach de 0,901 (basada en elementos estandarizados). Los valores calculados indican que el instrumento es confiable.

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados a una base de datos en el programa SPSS v22.0 en español y se analizaron según los requerimientos de los objetivos del estudio y la comprobación de la hipótesis inicial de investigación. Para determinar la relación entre las variables se aplicó la prueba no paramétrica de correlación de Spearman (nivel de confianza: 95 %).

Consideraciones éticas

Esta investigación cumple con la Declaración de Helsinki que contempla los principios éticos de respeto y protección a la autonomía de las personas, y los principios de beneficencia, con lo que se intenta acrecentar los beneficios y disminuir los daños posibles de una intervención. Todos los datos recolectados se mantienen estrictamente confidenciales y anónimos, y solo los investigadores tuvieron acceso a ellos. Además, se contemplaron las pautas 1, 4 y 5 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (Ginebra; 2002) que mencionan que los investigadores deben asegurar que los estudios propuestos en seres humanos estén de acuerdo con principios científicos generalmente aceptados y se basen en un conocimiento adecuado de la literatura científica pertinente, así como el Consentimiento Informado.

RESULTADOS

La actitud hacia los contenidos académicos (Tabla 1), es buena a nivel nacional (52,9 %) y también en las sedes de Tacna (63,3 %), Huancayo (50 %), Ica (55,9 %), Ayacucho

(50 %), Huancavelica (51,1 %) y Abancay (57,9%). En Trujillo es regular (50,8 %).

Con referencia a la actitud hacia los aprendizajes por parte de los estudiantes, es buena tanto a nivel nacional (54,6%), como en las sedes de Tacna (70 %), Huancayo (64,3 %), Ica (52,9 %), Trujillo (63,9 %); mientras que es regular en Ayacucho (56 %), Huancavelica (66,7 %) y Abancay (54,6 %). A diferencia de las dimensiones anteriores, la dimensión actitud hacia las implicancias sociales se valora como regular en todas las sedes y a nivel nacional (75,8 %). En cuanto a la motivación intrínseca se observó que la valoración es media en todas las sedes y a nivel nacional (68,3 %).

La motivación extrínseca fue considerada alta en las sedes de Tacna (53,3 %), Huancayo (50 %) e Ica (50 %); media en Ayacucho (58 %), Huancavelica (66,7 %), Abancay (57,9 %), Trujillo (50,8 %) y a nivel nacional (51,7 %). La amotivación resultó baja en todas las sedes y a nivel nacional (78,8 %).

Tabla 1. Actitud, motivación y amotivación en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo. Maestría en Gestión de los Servicios de Salud, 2017, según sedes académicas regionales

Sedes regionales	Actitud, motivación y amotivación en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas							
	Actitud				Motivación		Amotivación	
	Categ.	Hacia los contenidos	Hacia los aprendizajes	Hacia las implicancias sociales	Categ.	Intrínseca	Extrínseca	
		%	%	%	%	%	%	%
Tacna	Buena	63,3	70,0	6,7	Alta	33,3	53,3	0,0
	Regular	36,7	30,0	83,3	Media	66,7	43,3	6,7
	Mala	0,0	0,0	10,0	Baja	0,0	3,3	93,3
Huancayo	Buena	50,0	64,3	10,7	Alta	32,1	50,0	3,6
	Regular	46,4	32,1	85,7	Media	60,7	39,3	10,7
	Mala	3,6	3,6	3,6	Baja	7,1	10,7	85,7
Ica	Buena	55,9	52,9	8,8	Alta	17,6	50,0	2,9
	Regular	44,1	47,1	91,2	Media	76,5	50,0	17,6
	Mala	0,0	0,0	0,0	Baja	5,9	0,0	79,4
Ayacucho	Buena	50,0	44,0	32,0	Alta	24,0	40,0	0,0
	Regular	48,0	56,0	64,0	Media	72,0	58,0	14,0
	Mala	2,0	0,0	4,0	Baja	4,0	2,0	86,0
Huancavelica	Buena	51,1	27,8	33,3	Alta	33,3	22,2	11,1
	Regular	33,3	66,7	66,7	Media	66,7	66,7	44,4
	Mala	5,6	5,6	0,0	Baja	0,0	11,1	44,5
Abancay	Buena	57,9	42,1	15,8	Alta	10,5	36,8	0,0
	Regular	36,8	57,9	84,2	Media	89,5	57,9	15,8
	Mala	5,3	0,0	0,0	Baja	0,0	5,3	84,2
Trujillo	Buena	45,9	63,9	27,9	Alta	37,7	44,3	0,0
	Regular	50,8	34,4	68,9	Media	59,0	50,8	29,5
	Mala	3,3	1,6	3,3	Baja	3,3	4,9	70,5
Total nacional	Buena	52,9	54,6	20,8	Alta	28,3	43,8	1,7
	Regular	44,6	44,2	75,8	Media	68,3	51,7	19,6
	Mala	2,5	1,3	3,3	Baja	3,3	4,6	78,8

En referencia al estado de ansiedad (Tabla 2), es normal en Tacna, Huancayo, Ica, Ayacucho, Abancay, Trujillo y a nivel nacional (70,8 %); y es leve en Huancavelica. A nivel nacional se obtuvo una prevalencia de la categoría normal (70,8 %). Los rasgos de ansiedad se observaron dentro de la categoría normal en todas las sedes, así como a nivel nacional (78,3 %).

El rendimiento académico es bueno a nivel nacional (55,4 %) y en las sedes de Tacna (66,7 %), Huancayo (75 %), Ica (70,6 %), Ayacucho (64 %), Huancavelica (50 %), y muy bueno en Trujillo (55,7 %) y Abancay (52,6 %). El nivel de rendimiento excelente solo registra un promedio de 7,5 % a nivel nacional (Tabla 2).

Tabla 2. Ansiedad y rendimiento académico en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo. Maestría en Gestión de los Servicios de Salud, 2017, según sedes académicas regionales

Sedes regionales	Actitud, motivación y amotivación en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas					
	Categ.	Ansiedad		Rendimiento académico		
		Estado de ansiedad	Rasgos de ansiedad	Excelente	Muy bueno	Bueno
		%	%	%	%	%
Tacna	Normal	86,7	93,3	6,7	26,7	66,7
	Leve	10,0	6,7			
	Moderado	3,3	0,0			
	Severo	0,0	0,0			
Huancayo	Normal	85,7	89,3	7,1	17,9	75,0
	Leve	7,1	10,7			
	Moderado	7,1	0,0			
	Severo	0,0	0,0			
Ica	Normal	79,4	82,4	0,0	29,4	70,6
	Leve	17,6	17,6			
	Moderado	2,9	0,0			
	Severo	0,0	0,0			
Ayacucho	Normal	76,0	76,0	6,0	30,0	64,0
	Leve	22,0	22,0			
	Moderado	2,0	0,0			
	Severo	0,0	0,0			
Huancavelica	Normal	33,3	44,4	11,1	38,9	50,0
	Leve	38,9	27,8			
	Moderado	22,4	27,8			
	Severo	5,6	0,0			
Abancay	Normal	68,4	78,9	10,5	52,6	36,8
	Leve	21,1	21,1			
	Moderado	10,5	0,0			
	Severo	0,0	0,0			
Trujillo	Normal	59,0	65,6	11,5	55,7	32,8
	Leve	27,9	26,2			
	Moderado	13,1	8,2			
	Severo	0,0	0,0			
Total nacional	Normal	70,8	78,3	7,5	37,1	55,4
	Leve	20,8	17,5			
	Moderado	7,9	4,2			
	Severo	0,4	0,0			

En la tabla 3 se presentan los resultados de la correlación de Spearman entre las variables, sus subdimensiones y el rendimiento académico. Los resultados identifican 2 correlaciones significativas positivas entre los subdimensiones actitud hacia las implicancias sociales (p= 0,046 ≤ 0,05) y motivación extrínseca (p= 0,042 ≤ 0,05), del total de 8 exploraciones realizadas; razón por la cual se rechaza la hipótesis nula que expresa la ausencia de correlación significativa entre las variables estadísticas. Las subescalas actitud hacia los contenidos (p= 0,061), actitud hacia los aprendizajes (p= 0,098), motivación intrínseca (p= 0,074), amotivación (p= 0,107), estado de ansiedad (p= 0,083) y rasgos de ansiedad (p= 0,079) presentan coeficientes de correlación p > 0,05, por lo cual no existe significancia, y se acepta la hipótesis nula.

Tabla 3. Correlación de Spearman entre actitud, motivación y ansiedad y rendimiento académico en estudiantes del Posgrado de Ciencias Médicas de la UCV, 2017 a nivel nacional

Dimensiones	Actitud			Motivación		Amotivación	Ansiedad	
Rendimiento académico	Hacia los contenidos	Hacia los aprendizajes	Hacia las implicancias sociales	Intrínseca	Extrínseca		Estado de ansiedad	Rasgos de ansiedad
Rho de Spearman	0,423	0,456	0,551	0,480	0,513	0,267	0,300	0,397
Sig.	0,061	0,098	0,046*	0,074	0,042*	0,107	0,083	0,079

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

DISCUSIÓN

Respecto a los resultados de correlación entre la actitud hacia los contenidos con el rendimiento académico, tanto a nivel nacional como regional, no se han encontrado antecedentes empíricos con los que se pueda comparar nuestra investigación; sin embargo, Cadenas, en 2010 [15], señala que este tipo de correlación significativa evidenciaría procesos positivos de adaptación y trasformación para la práctica investigativa y la adquisición de conocimientos. Desde este punto de vista, los resultados expresarían una especie de conformidad incipiente con los dominios, que permiten al estudiante asumir nuevos retos en forma de actualización de sus propios dominios y de superación especializada. Eventualmente, lo estaría recalificando como un dominio conexo u otro completamente diferente [2].

Lo ideal es que esta actitud sobre los contenidos académicos se corresponda directamente con los procesos de enseñanza y aprendizaje; pero las actitudes frente a los aprendizajes son condicionadas por los métodos y estilos de trabajo, no solo docentes, sino también, institucionales. Los resultados de las actitudes de los estudiantes hacia los aprendizajes responderían a características psicoeducativas como la construcción de saberes a partir de fuentes diversificadas y disponibles mediante las redes de información [16]. Estas actitudes son el resultado de procesos que se deben o se dan al mismo tiempo porque ocupan los mismos espacios para modelarse, de acuerdo con las necesidades y posibilidades de cada individuo, dentro de un contexto específico y no a causa de un imperativo relacionado a una nota o rendimiento académico, sino, a una razón que enlaza, complementariamente, contenidos y aprendizajes en los estudiantes [6].

Las actitudes ante los contenidos y los aprendizajes, muchas veces, están orientadas por formas muy particulares (subconjuntos) de querer hacer que la universidad se transforme en una especie de rehén de intereses particulares o responda a ellos para el acceso a la sociedad del conocimiento y beneficiarse, de acuerdo a su condición laboral, social, económica y cultural [6]. Esto no es algo ilegítimo o negativo, pues debemos reconocer que la transformación que la universidad desarrolla puede surgir de estas particularidades y, con ello, afecta a grupos de profesionales de muchas generaciones, con impactos desconocidos en la sociedad en general [17].

Por otro lado, al no hablarse de actitudes hacia las implicancias sociales (correlación positiva significativa), estamos reconociendo relaciones provechosas. De manera que los grupos específicos que se puedan beneficiar de recursos simbólicos producidos y distribuidos por la universidad constituyan apuestas positivas potenciales que son difíciles de descifrar o predecir en su plenitud [18, 19].

No se cuenta con antecedentes para contrastar los hallazgos relacionados a la alta motivación intrínseca en todas las sedes regionales de la Maestría en Gestión de los Servicios de Salud; sin embargo, pueden explicarse

por las necesidades que llevan a seguir una maestría (actualización, aprendizaje, encontrar respuestas a problemas surgidos a nivel laboral, conseguir un mejor puesto de trabajo, mejorar su estatus social, etc.), así como por el papel social de las exigencias de los mercados laborales a la universidad [8].

Las universidades establecen fácilmente barreras paradigmáticas "académicas" frente a las exigencias del mercado laboral que involucran, principalmente, al estudiante; y sus procesos se reproducen como fenómenos aislados "puramente universitarios", es decir, puramente académico-profesionales [20], que realmente no existen, porque, de alguna manera, todos reciben la influencia de los fenómenos sociales que se dan en la base humana de la constitución de quienes participan de él [15]. De allí, la diferencia en las motivaciones intrínsecas que observamos entre las sedes académicas, ya que las formas en que los problemas individuales se trasladan a los procesos de enseñanza y aprendizaje son muy diversas, y no solo de parte del estudiante, también de los docentes y la institución [21].

Respecto a la alta motivación extrínseca y su correlación positiva significativa con el rendimiento académico, representan formas que tienen los estudiantes para enfrentar sus procesos de adaptación y que repercuten en su desempeño académico. Los intereses y condicionamientos no solo son diversos, sino que provienen de contextos muy variados de acuerdo a la situación profesional, laboral y social del estudiante. El verdadero problema no es si la universidad está o no integrada al interés del desarrollo profesional y social del estudiante, o si compatibiliza con los intereses sociolaborales de algunos grupos profesionales, sino en la forma como se transforma positivamente toda la carga externa que trate el estudiante a los procesos educativos [9].

No todo el terreno está allanado en este aspecto; la evaluación de estos procesos implica ciertas incertidumbres, que se presentan en forma de estados de amotivaciones o motivaciones negativas. Todo depende del peso que estas tengan, en primer lugar, en el comportamiento del individuo y en su capacidad para generar distorsiones en los procesos de enseñanza y aprendizaje y, en segundo lugar, del contrapeso que el papel asertivo de la universidad logre a través de la afirmación positiva que, poco a poco, se empodere en el estudiante y la sede, en la medida en que este encuentra la forma de adaptase mejor a la situación en que vive [22].

La ausencia de relación entre el estado de ansiedad y el rendimiento académico puede explicarse por la carencia de procesos concurrentes y urgentes que reclamen la participación activa del estudiante en materias que pocas veces domina, y puede llegar a ser percibida o autopercibida como una situación de mediocridad, debida a su incapacidad para presentar resultados positivos. En alguien que no está acostumbrado a ello, es un hecho grave [23]. Las expresiones al respecto son el temor al fracaso o a no poder desarrollarse o adaptarse con facilidad en campos como la investigación médico-social y la trasferencia de conocimientos. Estos temores son trasladados directamente de las prácticas profesionales o de prestación de servicio en su área profesional, las mismas que, junto con las actividades de vinculación con el medio donde se desarrolla [24], son los elementos más importantes a transformar en la formación del Posgrado en Gestión de los Servicios de Salud.

De ahí que los resultados sobre el estado de ansiedad sean similares a los de rasgos de la ansiedad en todas las sedes académicas en estudio y a nivel nacional. Sin embargo, por tratarse de una tarea compleja es generalmente resistida a nivel institucional e individual. Al parecer, se pone en duda todo lo que conocemos sobre los ejes estratégicos de la enseñanza aprendizaje y la pertinencia de los métodos y estilo del trabajo de los docentes [9].

Hay quienes, como docentes investigadores, introducen importantes grados de flexibilidad en los procesos de enseñanza y aprendizaje, y comparten sus agendas con las estructuras académicas, pero no son capaces de romper con la tradición de seguir sin cuestionar lo que le interesa a la universidad desde una perspectiva interna. Al parecer, no les interesa o les interesa muy poco preguntarse qué puede hacer la universidad para desarrollar una estrategia de flexibilización en los procesos de enseñanza y aprendizaje. En el trabajo práctico esto se traduce en cambios comportamentales, actitudinales y motivacionales que generan altos estados de ansiedad en el estudiante [2].

En conclusión, el estudio de estas variables y sus dimensiones, en relación con el rendimiento académico, ha permitido una descripción global e integrada del resultado final del proceso de enseñanza y aprendizaje en estudiantes de la Maestría en Gestión de los Servicios de Salud del Programa de Posgrado de Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo. Esto nos lleva a afirmar que existe una correlación positiva significativa ($p \leq 0,05$) entre las dimensiones de la actitud (hacia las implicancias sociales) con el rendimiento académico, así como de este con la motivación extrínseca. En referencia a las demás dimensiones no se observaron correlaciones significativas ($p > 0,05$) con respecto al rendimiento académico.

Este tipo de estudios no se pueden considerar concluyentes. Su aporte radica en que abren una ventana para profundizar en el estudio de las variables y, a su vez, promover la realización de estudios cualitativos que busquen una mayor aproximación al significado de las actitudes de los estudiantes hacia los contenidos, aprendizajes e

implicancias sociales. El objetivo es que, a través de su identificación, se puedan caracterizar y redimensionar su papel en los procesos de enseñanza y aprendizaje en la Maestría en Gestión de los Servicios de Salud de la UCV. Se desprende del trabajo la necesidad de promover programas motivacionales de mayor soporte al papel del individuo y sus potencialidades con el objeto de viabilizar el flujo de los procesos de adaptación a las estrategias de transferencia de conocimientos y desarrollo de habilidades para el uso de la investigación científica como herramienta de desarrollo individual, profesional y social.

Contribuciones de los autores: Miryam Griselda Lora Loza participó en la concepción total del estudio, desde la idea del problema y el diseño de la investigación como recogida de los datos, análisis e interpretación, la redacción del artículo, la revisión crítica de su contenido intelectual sustancialmente y aprobación final. El Mg. Tomás Leoncio Hope Rodríguez Beas participó en la concepción del estudio, en el procesamiento de los datos, análisis e interpretación, parte de la redacción del artículo, aporte en la revisión crítica y aprobación final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por un fondo concursable de la Universidad César Vallejo RVRI N°012-2018-VI-UCV de fecha Trujillo 16 de febrero de 2018.

Conflicto de interés: La autora declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez De las Heras A. Una educación transdisciplinar para nuestro tiempo. Boletín Institución Libre de Enseñanza. 2014; 93-94: 11-25.
2. Cubas J. Educación para una sociedad del conocimiento [Internet]. Disponible en: https://www.edx.org/course/educacion-para-una-sociedad-del-uc3mx-hga-1x#.VQLSx_mG_To
3. Ministerio de Educación. Estrategia Universidad: contribución de las universidades al progreso socioeconómico español. 2015. Disponible en: http://www.educacion.es/dctm/eu2015/2011-estrategia-2015-espanol.pdf?documentId=0901e72b80910099.
4. Altbach P. Periferias y centros: universidades de investigación en países en desarrollo. Rev Educ de Asia y el Pacífico. 2010.
5. Kindelán MP. Una perspectiva sobre el binomio enseñanza-investigación en la universidad del siglo XXI. Rev Complutense Educ. 2013; 24(1): 27-45.
6. Gazzola A, Didriksson A. Tendencias de la educación superior en América Latina y el Caribe. Venezuela: UNESCO/IESALC; 2016.
7. UNESCO/IESALC. Redes Universitarias y Cátedras UNESCO / IESALC. Caracas; 2007.
8. García C. Complejidades de la globalización e internacionalización de la educación superior. Interrogantes para América Latina. Rev Cuadernos del Cendes. 2005.
9. García C. Tensiones y transiciones. Nueva Sociedad y Cendes. Caracas; 2005.
10. Pozo JI, Gómez MA. Aprender y enseñar ciencia: del conocimiento cotidiano al conocimiento científico. Madrid: Morata; 1998.
11. Carratalá E. Análisis de la teoría de las metas de logro y de la autodeterminación en los planes de especialización deportiva de la Generalitat Valenciana [Tesis]. Universidad de Valencia: España. Facultad de Ciencias de la Salud; 2004.
12. Castrillón D, Borrero P. Validación del inventario de ansiedad Estado-Rasgo (STAIC) en niños escolarizados entre 8 y 15 años. 2005.
13. Spielberger CD, Goursch RL, Lushene RE. Cuestionario de ansiedad Estado-Rasgo STAI. Madrid. TEA Ediciones; 1982.
14. Vallejos M. La motivación, la actitud hacia las ciencias, la ansiedad y las estrategias metacognitivas de lectura en el rendimiento de los estudiantes universitarios: un análisis longitudinal [Tesis]. Universidad Complutense de Madrid: Madrid. Facultad de Educación; 2012.
15. Cadenas J. La universidad latinoamericana en discusión. Venezuela: Universidad Central de Carabobo; 2010.
16. De Wit H. Educación superior en América Latina. La dimensión internacional. El Banco Mundial. Washington; 2005.
17. UNESCO. Informe Mundial sobre las sociedades del conocimiento. UNESCO. Paris; 2005.
18. Vallerand R, Pelletier L, Blais M, Briére N, Sénecal C, Valliéries E. The academic motivation scale: a meseasure or intrinsic, extrinsic, and motivation in education. Educ Psychol Measure. 1992; 52: 1003-19.
19. Wooldridge A. La batalla por el poder del cerebro. The Economist. 2006.
20. De Sousa Santos B. La Universidad en el siglo XXI. Para una reforma democrática y emancipada de la universidad. Editorial Niño y Dorila. Buenos Aires; 2005.
21. Covington M. Teoría de los objetivos, motivación y logro escolar: una revisión integrativa. Ann Rev Psychol. 2000; 51: 171-200.
22. Pekrun R. Progreso y problemas abiertos en la investigación de emociones educativas. Aprendizaje e Instrucción. 2005; 15(5): 497-506.
23. Kesici Ş, Baloğlu M, Deniz ME. Estrategias de aprendizaje autorreguladas en relación con la ansiedad estadística. Learn Indiv Dif. 2011; 21: 472-7.
24. Haskin J, Smith M, Racine M. Disminución de la ansiedad y la frustración en el aula de español. 2013.

Correspondencia:
Miryam Griselda Lora Loza
Dirección: Calle Los Laureles 474 Urb. California. Dist. Víctor Larco. Trujillo, La Libertad.
Teléfono: 964257604
Correo electrónico: mlora@ucv.edu.pe

Recibido: 18 de marzo de 2019
Evaluado: 24 de mayo de 2019
Aprobado: 28 de junio 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
Miryam Griselda Lora Loza https://orcid.org/0000-0001-5099-1314

Factores asociados a complicaciones quirúrgicas en pacientes adultos mayores con neoplasias gastrointestinales del Centro Médico Naval

Xiomara Paredes Terrones* [1,a]; Carolina Pérez-Agüero [1,2,b]; Fernando M. Runzer-Colmenares [1,3,b]; José F. Parodi [1,3,b]

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados a complicaciones quirúrgicas en pacientes adultos mayores con diagnóstico de neoplasias gastrointestinales del Centro Médico Naval del Perú.
Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectiva y análisis secundario de una base de datos. Se evaluaron los factores asociados a complicaciones postoperatorias de 245 pacientes con diagnóstico de cáncer gastrointestinal entre 2013 y 2015. Las variables fueron edad, fragilidad, vulnerabilidad, antecedentes patológicos, consumo de tabaco, perímetro de pantorrilla, dependencia funcional, caídas, polifarmacia y localización del cáncer.
Resultados: El 29,8 % presentó complicaciones quirúrgicas, que fueron más frecuentes en los casos de cáncer de colon/recto con 82,19 %, la edad promedio fue de 86,3 años. Las complicaciones más frecuentes fueron dolor, hemorragia, trastornos hidroelectrolíticos e infección de sitio operatorio. Mediante el modelo de regresión ajustado, las variables que mostraron mayor asociación significativa fueron la presencia de 3 o más antecedentes patológicos, consumo de tabaco, perímetro de pantorrilla menor que 31 cm, dependencia funcional, caídas en el último año, polifarmacia, fragilidad, vulnerabilidad según VES-13 y localización del cáncer en colon/recto.
Conclusiones: Los factores que predisponen la aparición de complicaciones quirúrgicas fueron el cáncer en colon/recto, ser vulnerable (según la escala VES-13), ser frágil (según el fenotipo de Fried), la polifarmacia, haber sufrido caídas, dependencia funcional, perímetro de pantorrilla delgado, antecedente de consumo de tabaco, y tener 3 o más comorbilidades.

Palabras claves: Cáncer gastrointestinal; Adulto mayor; Cirugía general (Fuente: DeSC BIREME).

Factors associated with surgical complications in elderly patients with gastrointestinal neoplasms at the Centro Médico Naval

ABSTRACT

Objective: To determine the factors associated with surgical complications in elderly patients diagnosed with gastrointestinal neoplasms at the Centro Médico Naval del Perú.
Materials and methods: A retrospective cohort study and a secondary database analysis were conducted. The factors associated with postoperative complications in 245 patients diagnosed with gastrointestinal neoplasms between 2013 and 2015 were evaluated. The variables were age, frailty, vulnerability, previous diseases, tobacco smoking, calf perimeter, functional dependence, falls, polypharmacy and cancer location.
Results: Twenty-nine point eight percent (29.8 %) of the patients presented surgical complications, which were more prevalent in cases of colorectal cancer (82.19 %) and an average age of 86.3 years. The most frequent complications were pain, hemorrhage, hydroelectrolytic disorders and surgical site infection. Using the adjusted regression model, the variables that showed the most significant association were presence of ≥ 3 previous diseases, tobacco smoking, calf perimeter < 31 cm, functional dependence, falls in the last year, polypharmacy, frailty, vulnerability according to the Vulnerable Elders Survey (VES-13) and cancer located in colon/rectum.
Conclusions: The predictive factors for developing surgical complications were colorectal cancer, vulnerability according to the VES-13, frailty according to the Fried frailty phenotype, polypharmacy, falls, functional dependence, thin calf perimeter, history of tobacco smoking, and presence of three or more comorbidities.

Keywords: Gastrointestinal neoplasms; Aged; General surgery (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana. Lima, Perú.
2 Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara", Servicio de Geriatría. Callao, Perú.
3 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN). Lima, Perú.
a Bachiller en Medicina Humana.
b Médico Geriatra.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud significativo en los adultos mayores [1], ya que alrededor del 60 % de neoplasias ocurren en personas de 65 años o más [2]. Las neoplasias del tracto gastrointestinal presentan altas tasas de mortalidad, sobre todo el cáncer gástrico, que se ubica en el primer lugar, con 17 casos por cada 100 000 pobladores en el Perú [3]. La cirugía es una de las principales opciones para el tratamiento en el cáncer, por lo que es necesario realizar una evaluación integral en los pacientes con edad avanzada, con pruebas estandarizadas que evalúen aspectos fundamentales del paciente, para así disminuir el riesgo de complicaciones y predecir un mejor pronóstico y supervivencia [4-6].

Si bien se conoce que, mientras mayor es la edad, se incrementa el número de comorbilidades, y que estas deben considerarse como factores de riesgo en la evaluación prequirúrgica [7], recientemente se han incorporado otros aspectos que intervienen como indicadores del curso operatorio, como la fragilidad y vulnerabilidad.

Estos evalúan el estado funcional, la función cognitiva y mental, el estado nutricional y entorno socioambiental [4,8]. Por ello, es necesario el uso de escalas de evaluación geriátrica como herramientas útiles para la evaluación de pacientes adultos mayores que serán sometidos a intervenciones quirúrgicas oncológicas [9].

En adultos mayores operados por cáncer gastrointestinal de manera electiva, la edad promedio es de 80,1 años; el cáncer colorrectal se encuentra en 88 %; y el gástrico, en 12 %. La mortalidad, después de un año de la cirugía, es de 19 %; y existe un 56 % de complicaciones postoperatorias, lo que indica que una evaluación sistemática del estado funcional es importante para adaptar la intervenciones quirúrgicas, médicas y geriátricas, que consideren la fragilidad como un predictor de complicaciones postoperatorias [10].

Por lo anterior, la importancia de este estudio radica en demostrar cuáles son los factores asociados que podrían predecir los efectos adversos quirúrgicos en adultos mayores con neoplasias gastrointestinales para, con ello, diseñar intervenciones de atención centradas en la persona que optimicen el cuidado en este grupo. Así mismo, fomentar la investigación y actualización en el manejo de pacientes oncogeriátricos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio de tipo cohorte retrospectivo, con análisis secundario de base de datos de una cohorte de pacientes geriátricos del Centro Médico Naval (CEMENA) entre los años 2013 y 2015 [11].

El estudio original incluyó a 908 pacientes adultos mayores con diagnóstico anatomopatológico de cáncer, entre setiembre de 2012 y febrero de 2013. Algunos recibieron como tratamiento radioterapia/quimioterapia, intervención quirúrgica o tratamiento mixto. Se realizó seguimiento de estos anualmente hasta diciembre del 2015, y se evaluaron los efectos adversos cada 8 semanas. Todos los participantes fueron varones, puesto que eran marinos, por lo que ninguna mujer fue incluida en el estudio. De 1178 participantes, se excluyeron 81 por presentar demencia, 121 por contar con un puntaje ≤23 en el Mini Mental State Examination, 4 por tener datos incompletos en la historia clínica, 9 por tener tratamiento sin intención curativa, 4 por discontinuación del tratamiento, y 51 que no accedieron a participar en el estudio.

En el presente estudio solo se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de cáncer gastrointestinal (estómago, colon/recto) que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, por lo que la muestra fue de 245 pacientes adultos mayores del Servicio de Geriatría del CEMENA.

Variables y mediciones

La variable dependiente corresponde a complicaciones quirúrgicas, definida como aquella eventualidad durante o después de una cirugía. Se consideró a las más frecuentes según la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (grado III o más) [12].

La fragilidad fue evaluada con el fenotipo de Fried modificado, que considera 5 criterios: pérdida de peso involuntaria, disminución de la fuerza muscular, actividad física reducida, lentitud en la movilidad y agotamiento. Al obtener ≥3 criterios es considerado frágil [4].

La vulnerabilidad se estimó con las escalas Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) y Geriatric-8 (G-8). La primera evalúa aspectos como edad, autopercepción del estado de salud, actividades básicas de la vida diaria y actividades específicas (un puntaje ≥3 se considera vulnerable). La segunda evalúa ocho ítems (nutrición, baja de peso, funcionalidad, cognición, índice de masa corporal, medicación, autoreporte de salud y edad), se obtiene puntaje de 0 a 17, un valor ≤14 se considera vulnerable [13].

El índice de Barthel se empleó para la evaluación de la dependencia funcional para actividades básicas de la vida diaria. Este instrumento considera 10 actividades básicas (comer, lavarse, vestirse, arreglarse, trasladarse, usar escaleras, usar el retrete, miccionar,

defecar y deambular). El puntaje va de 0 a 100, un valor ≤95 puntos indica cierto grado de dependencia [14].

El nivel de calidad de vida fue valorado con la herramienta Physical, Emotive, Autonomy, Communication, Economic and Trascendent Domains of Quality of Life (PEACE), que evalúa 6 dominios: síntomas físicos, problemas emotivos, autonomía, carga económica, comunicación y problemas trascendentes. Se obtiene un puntaje entre 0 y 10 en cada uno de los 18 ítems (un valor de 10 es el máximo impacto en la calidad de vida) [15].

El perímetro de pantorrilla como indicador de pobre masa muscular (valor menor a 31 cm para una pantorrilla delgada) es un parámetro sensible para valorar la malnutrición según la Mini Nutritional Assessment (MNA) [16].

Se incluyeron otras variables como edad, antecedente de consumo de tabaco, polifarmacia (uso de 5 a más fármacos) y caídas en el último año (como mínimo, una). Los antecedentes patológicos fueron hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, historia personal de cáncer, hipoalbuminemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (se consideraron entre 0, 1, 2 o ≥3 enfermedades); y, por último, la localización del cáncer (estómago o colon/recto).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables calculando frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar (DE). Para el análisis bivariado, se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado y t de Student; así mismo, se construyó un modelo de regresión de Cox para determinar los *hazard ratios* (HR) de complicaciones quirúrgicas, tanto en un modelo crudo como ajustado por todas las variables significativas, en el análisis bivariado. Se empleó un valor de $p<0,05$ para demostrar significancia estadística. Finalmente, las complicaciones quirúrgicas más comunes se presentan en un cuadro. Para analizar la base de datos se empleó el programa Stata v15.0. para Windows.

Para el análisis secundario de datos, se calculó la potencia estadística de 99 %, se asumió una frecuencia de complicaciones quirúrgicas en pacientes oncogeriátricos con neoplasias gastrointestinales de 18,6 % [17], un tamaño muestral de 245 y un intervalo de confianza al 95 %.

Consideraciones éticas

Para esta investigación se emplearon datos de un estudio primario. Se respetó la confidencialidad de la información de los participantes. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Científica del Sur (224-2019-PRE15).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra un análisis descriptivo y bivariado de los factores asociados al riesgo de complicaciones quirúrgicas. En los 245 adultos mayores que fueron operados por cáncer, la media de edad fue de 78,5 ± 3,7 años y del nivel de calidad de vida, 113,6 ± 21,2. El 50,61 % (n=124) presentó de 3 a más antecedentes patológicos. El 13,47 % (n=33) consumió tabaco. Un perímetro de pantorrilla menor a 31 cm se observó en el 30,2 % (n=74). El 63,67 % (n=156) era dependiente funcional, y el 58,78 % (n=144) presentó al menos una caída en el último año. Además, 69,39 % (n=170) consumió de 5 fármacos a más, y 50,2 % (n=123) se clasificó como frágil. El 42,04 % (n=103) fue vulnerable, según la escala VES-13, y 38,37 % (n=94) según la G-8. El cáncer se localizó en el estómago en 45,71 % (n=112) de los casos y, en colon/recto en 54,29 % (n=133).

En la segunda parte de la tabla se muestra la población que tuvo complicaciones quirúrgicas (29,80 %, n=73) y la que no las tuvieron (70,20 %, n=172). Se demostró una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de edad entre el primer grupo (86,3 ± 4,3) y el segundo (76,5 ± 3,2).

En cuanto a los antecedentes patológicos, en el grupo que tiene uno solo aparecen 15 casos de complicaciones (20,55 %); si se tiene dos antecedentes, las complicaciones se elevan a 26 (35,62 %) y, finalmente, cuando existen 3 o más antecedentes patológicos, el número de complicaciones sube a 29 (39,73 %); por lo que, a mayor cantidad de antecedentes, mayor es la frecuencia de complicaciones quirúrgicas.

Así mismo, se observa que la frecuencia de consumo de tabaco es alta en pacientes con complicaciones quirúrgicas, con 27,4 % (n=20), en comparación con 7,56 % (n=13) de los que no presentaron complicaciones quirúrgicas. El 52,05 % (n=38) de los pacientes con un perímetro de pantorrilla delgado tuvo complicaciones quirúrgicas, en comparación con el 20,93 % (n=36) que no lo tuvo. El 67,12 % (n=49) de pacientes frágiles (según el fenotipo de Fried) presentó complicaciones quirúrgicas. Lo mismo ocurre con los pacientes vulnerables, según escala VES-13 (56,16 %, n=41) y según escala G-8 (49,32 %, n=36).

El nivel de calidad de vida fue mucho mejor en pacientes que no tuvieron complicaciones quirúrgicas (92,7 ± 20,3). Por otro lado, los pacientes con cirugía de colon/recto fueron los que más se complicaron (82,19 %, n=60), mientras que los de estómago, solo en 17,81 % (n=13).

Las complicaciones quirúrgicas, en orden de frecuencia, se presentan en la figura 1: dolor, hemorragia, trastornos hidroelectrolíticos, infección de sitio

operatorio, complicaciones asociadas a ostomas, neumonía aspirativa, dehiscencia de anastomosis, *shock* hipovolémico y trombosis venosa profunda.

Tabla 1. Características de la muestra de estudio y análisis bivariado en base a complicaciones quirúrgicas (n=245)

Variables	n	%	Complicaciones quirúrgicas				Valor de p
			Sí		No		
			n=73	29,80 %	n=172	70,20 %	
Edad en años (media ± DE[1])	78,5 ± 3,7		86,3 ± 4,3		76,5 ± 3,2		0,01
Antecedentes patológicos							0,03
0	18	7,35	3	4,11	15	8,72	
1	39	15,92	15	20,55	24	13,95	
2	64	26,12	26	35,62	38	22,09	
≥3	124	50,61	29	39,73	95	55,23	
Antecedente de consumo de tabaco							0,01
Sí	33	13,47	20	27,40	13	7,56	
No	212	86,53	53	72,60	159	92,44	
Perímetro de pantorrilla <31cm							0,01
Sí	74	30,20	38	52,05	36	20,93	
No	171	69,80	35	47,95	136	79,07	
Dependencia funcional							0,05
Sí	156	63,67	56	76,71	100	58,14	
No	89	36,33	17	23,29	72	41,86	
Caídas en el último año							0,04
Sí	144	58,78	50	68,49	94	54,65	
No	101	41,22	23	31,51	78	45,35	
Polifarmacia							0,03
Sí	170	69,39	58	79,45	112	65,12	
No	75	30,61	15	20,55	60	34,88	
Fenotipo de Fried modificado							0,01
Frágil	123	50,20	49	67,12	74	43,02	
Normal	122	49,80	24	32,88	98	56,98	
VES-13							0,01
Vulnerable	103	42,04	41	56,16	62	36,05	
Normal	142	57,96	32	43,84	110	63,95	
G-8							0,02
Vulnerable	94	38,37	36	49,32	58	33,72	
No	151	61,63	37	50,68	114	66,28	
Nivel de calidad de vida (media ± DE[1])	113,6 ± 21,2		128,8 ± 13,8		92,7 ± 20,3		0,01
Localización del cáncer							0,01
Estómago	112	45,71	13	17,81	99	57,56	
Colon/Recto	133	54,29	60	82,19	73	42,44	

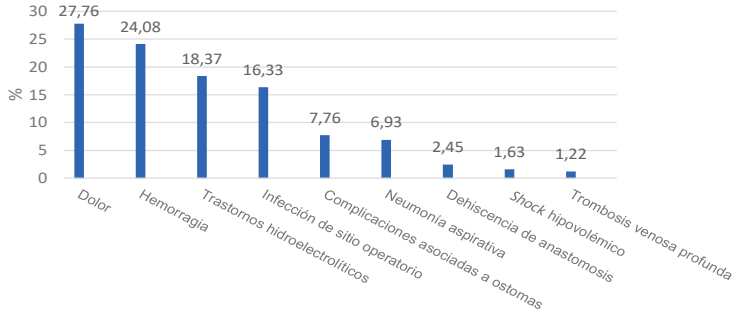


Figura 1. Complicaciones quirúrgicas más frecuentes según Common Terminology Criteria for Adverse Events

En la tabla 2 se muestra el modelo de regresión de Cox. Observamos que tener de 3 a más antecedentes patológicos se asocia con 1,53 veces el riesgo de tener complicaciones quirúrgicas, en comparación con no presentar ninguno. Encontramos 4,61 veces más riesgo en el grupo con antecedente de consumo de tabaco; 4,1 en pacientes con perímetro de pantorrilla delgado; 2,37 en dependientes funcionales; 1,8 en los que presentaron caídas en el último año, y 2,07 en el grupo de polifarmacia. Dentro de los vulnerables, el riesgo fue 2,27 (escala VES-13) y 1,92 (escala G-8); finalmente en el grupo con cáncer en colon/recto, el riesgo fue 6,26.

En el modelo ajustado, las variables que mostraron mayor asociación significativa fueron la presencia de ≥3 antecedentes patológicos, consumo de tabaco, perímetro de pantorrilla <31cm, dependencia funcional, caídas en el último año, polifarmacia, fragilidad, vulnerabilidad según VES-13 y localización del cáncer en colon/recto.

Tabla 2. Regresión de Cox para predicción de complicaciones quirúrgicas en adultos mayores con neoplasias gastrointestinales (n=245)

Regresión de Cox para predicción de complicaciones quirúrgicas		
Variables	Modelo 1 HR[1] (IC 95%)	Modelo 2 HR[1] (IC 95%)
Antecedentes patológicos		
0	Referencia	Referencia
1	3,13 (1,16-3,41)	1,11 (0,91-1,22)
2	3,42 (2,31-3,65)	1,13 (0,90-1,29)
≥3	1,53 (1,43-1,65)	1,21 (1,07-1,15)
Antecedente de consumo de tabaco		
Sí	4,61 (3,12-5,24)	1,23 (1,10-1,29)
No	Referencia	Referencia
Perímetro de pantorrilla <31cm		
Sí	4,10 (3,21-4,32)	1,31 (1,10-1,41)
No	Referencia	Referencia
Dependencia funcional		
Sí	2,37 (2,04-3,56)	1,12 (1,05-1,23)
No	Referencia	Referencia
Caídas en el último año		
Sí	1,80 (1,45-2,24)	1,15 (1,03-1,24)
No	Referencia	Referencia
Polifarmacia		
Sí	2,07 (1,23-2,28)	1,21 (1,07-1,34)
No	Referencia	Referencia
Fenotipo de Fried modificado		
Frágil	2,70 (1,56-2,89)	2,02 (1,22-2,21)
Normal	Referencia	Referencia
VES-13		
Vulnerable	2,27 (2,21-2,43)	1,03 (1,01-1,05)
Normal	Referencia	Referencia

Regresión de Cox para predicción de complicaciones quirúrgicas		
G-8		
Vulnerable	1,91 (1,34-1,99)	1,02 (0,89-1,12)
Normal	Referencia	Referencia
Localización del cáncer		
Estómago	Referencia	Referencia
Colon/Recto	6,26 (3,49-7,89)	2,12 (1,55-2,28)
1 Hazard ratio		

Modelo 1: Modelo crudo
Modelo 2: Modelo ajustado por covariables presentes en la tabla, edad y nivel de calidad de vida

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados a complicaciones quirúrgicas en pacientes adultos mayores con diagnóstico de neoplasias gastrointestinales. Encontramos que, de 245 pacientes evaluados, el 29,8 % presentó complicaciones quirúrgicas, y los factores que se vieron involucrados fueron la localización del cáncer, la vulnerabilidad, fragilidad, polifarmacia, caídas, la dependencia funcional, el estado nutricional, el antecedente de consumo de tabaco y las comorbilidades. Nuestros hallazgos coinciden con otros estudios que establecen la relación de estos factores a resultados postoperatorios adversos [4,18].

En nuestra investigación los pacientes frágiles presentan 2,7 veces más riesgo de complicaciones quirúrgicas comparados con los no frágiles, este valor es similar al 2,54 encontrado por Ogan [8]. Bettelli G. menciona que en pacientes con cirugía colorrectal electiva existe un mayor riesgo de complicaciones en aquellos considerados como frágiles [18]. La fragilidad es un predictor de resultado negativo ya que indica un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad postoperatoria [4,19]. Además, Ogan et al. encontraron una mayor incidencia de pacientes frágiles conforme aumenta la edad [8].

Nos parece particularmente relevante que la fragilidad muestre mayor fuerza de asociación que la presencia de enfermedades (que es estadísticamente significativa recién cuando hay ≥3 enfermedades). Por lo que planteamos que la gestión y manejo de la fragilidad es fundamental en las personas mayores con cáncer, es necesario aplicar las guías clínicas de otras enfermedades concomitantes y no solo centrarse en el manejo de una enfermedad [20-26]. El manejo de la fragilidad como un estado de capacidad intrínseca disminuida es una característica de la atención centrada en la persona [27].

Algunos estudios contrastan con el nuestro. Decoster et al. plantean que, en los pacientes con cáncer de colon, la fragilidad según el fenotipo de Fried no pudo predecir las complicaciones postquirúrgicas [28]. En una investigación en hospitales noruegos se demostró que, en pacientes entre 70 y 94 años operados de cáncer colorrectal, el fenotipo de Fried identifica 13 % de pacientes frágiles, mientras que la Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), 43 %; esta última es un mejor predictor de complicaciones postoperatorias [29].

Rovena, con la aplicación de CGA, demuestra una asociación significativa entre fragilidad y aparición de complicaciones severa [30]. Al emplear CGA, se considera un conjunto de evaluaciones geriátricas multidimensionales y no solo de fragilidad, a diferencia del fenotipo de Fried, que sí evalúa la fragilidad de manera específica.

Encontramos que la vulnerabilidad es un factor importante para predecir complicaciones postoperatorias. Se observa una mayor incidencia en los pacientes vulnerables según la escala VES-13, que con la escala G-8. Esta última pierde relevancia al comparar todas las variables. Este hallazgo coincide con otros estudios, como el que reporta que la escala G-8 tiene una sensibilidad de 86,5 % y un valor predictivo negativo de 61,3 % [31]; sin embargo, su especificidad varía entre 3-75 %, lo que demuestra una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo para el deterioro funcional, pero una baja especificidad para detectar pacientes con un perfil de riesgo geriátrico [19,30]. No obstante, Decoster et al. sugieren el uso combinado de las escalas G-8 y VES-13, por su utilidad para detectar la sensibilidad en el paciente geriátrico con cáncer, además, brindan un resultado significativamente mejor que cada escala por sí sola [28].

En cuanto a los antecedentes patológicos, encontramos mayor frecuencia de complicaciones quirúrgicas a mayor número de comorbilidades, lo que es predecible, ya que del 50 al 80 % de los adultos mayores presentan, por lo menos, una enfermedad crónica; y del 30 al 50 %, de dos a más [6,18]. Chang et al. refieren que los adultos mayores con comorbilidades tienen mayor riesgo de complicaciones

intrahospitalarias posterior a una cirugía de cáncer rectal; esta posibilidad es mayor si se relacionan a antecedentes de diabetes *mellitus* o accidente cerebrovascular [32].

Respecto a la polifarmacia, los adultos mayores consumen gran cantidad de medicamentos. El promedio es de 3,9 fármacos por día en el grupo de 65 a 80 años, y en los mayores de 80 años, de 4,4 [18]. Se conoce que el riesgo de reacciones adversas a medicamentos y de interacción entre ellos aumenta de acuerdo a la cantidad que se consume [33].

Debido a los cambios producidos en cuanto a farmacocinética y farmacodinamia inducidos por la edad, los adultos mayores presentan mayor sensibilidad al efecto de los medicamentos, especialmente, si son administrados en el momento perioperatorio [18]. Además, consumir un medicamento no relacionado con la cirugía implica un mayor riesgo relativo de complicación postoperatoria en 2,7 veces, en comparación con aquellos que no toman ningún medicamento; por lo que se le considera un predictor útil para el aumento de complicaciones postoperatorias [34].

Según Badgwell et al., en pacientes operados por cáncer colorrectal y gástrico, las variables que influyeron en una estancia hospitalaria prolongada fueron la polifarmacia, tener un antecedente patológico y la pérdida de peso [35]. La malnutrición es un factor de riesgo para morbilidad perioperatoria y complicaciones severas [36]; además, esta es más frecuente en la edad avanzada, y es común en pacientes con cáncer, sobre todo, si el tumor es intraabdominal [17]. El perímetro de pantorrilla delgado como indicador de malnutrición es útil [16], pero deberían considerarse parámetros antropométricos y bioquímicos adicionales, como la valoración de albúmina plasmática.

Un estudio demostró que el deterioro funcional predice, de forma independiente, la mortalidad a largo plazo en pacientes ancianos con cáncer que se someten a cirugía, no solo colorrectal sino también a cirugía abdominal mayor, hallaron que el 20 a 30 % de los pacientes tienen, al menos, una complicación postoperatoria [37]. Mokutani et al. evaluaron a 156 pacientes operados de cáncer colorrectal con escalas sobre dependencia funcional para predecir el riesgo de complicaciones quirúrgicas, como el índice de Barthel, con el que se encontró una asociación con la incidencia de complicaciones, lo que coincide con nuestros hallazgos [38]. Además, los pacientes con dependencia para realizar actividades básicas de la vida diaria podrían no tener una suficiente reserva fisiológica para soportar y rehabilitarse con éxito tras una cirugía mayor [39]. El consumo de tabaco es un factor de riesgo importante para predecir complicaciones postoperatorias, por su efecto en el epitelio que retarda la cicatrización, por lo que se recomienda que, entre 4 a 8 semanas previas a la cirugía, se deje de consumirlo, lo que reduciría las complicaciones posquirúrgicas y la morbilidad [36].

Las caídas se consideran también un factor de riesgo para complicaciones postoperatorias, porque se relacionan con muchos aspectos de la vida de los pacientes, como la discapacidad, nivel de dependencia, y el tipo de atención que necesitarían después de la cirugía. Por lo tanto, es necesario preparar intervenciones efectivas para prevenir caídas luego del acto quirúrgico [40].

Con relación a la edad, encontramos que el promedio de edad de los pacientes con complicaciones postquirúrgicas fue mayor en comparación con los que no las presentaron. Ramesh et al. mencionan que, en pacientes con cáncer de colon y recto, el riesgo de deceso postoperatorio es 1,8 en el grupo de 65 a 74 años, aumenta a 3,5 entre los 75 a 84 años, y es de 5 veces más en los mayores de 85 años [41]. Por el contrario, en un estudio realizado en pacientes mayores de 75 años con cáncer rectal, el 37 % presentó complicaciones postoperatorias, sin encontrar una diferencia significativa con respecto a una edad más avanzada [42].

Otros factores que predicen complicaciones quirúrgicas en pacientes con cáncer (que no se consideraron en nuestro estudio) son el uso de anestesia general, el sexo masculino, el consumo de alcohol (más de 3 unidades por día), la terapia neoadyuvante, y presentar anemia [36,43]. Un estudio señala que el cáncer rectal bajo y la etapa tumoral avanzada son responsables de gran número de complicaciones quirúrgicas [30], las mismas que tienen un impacto relevante sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer de esta investigación, más aún, si consideramos que la escala empleada (PEACE) evalúa de forma holística todos los aspectos que podrían deteriorarse, en relación con calidad de vida, en casos de enfermedad avanzada, como son las esferas físicas, emocional, de autonomía, económica, entre otras [5].

Acerca de los tipos de complicaciones quirúrgicas, las más frecuentes en nuestra investigación fueron dolor, hemorragia, trastornos hidroelectrolíticos e infección de sitio operatorio, lo cual difiere un poco de otros estudios. Kwon et al. mencionan que la incidencia de complicaciones postoperatorias en cáncer gástrico fue de 46 %, y las más frecuentes fueron las relacionadas a la herida operatoria (13,8 %) y atelectasias (7,6 %) [44], lo que coincide con Huisman et al. que, en mayores de 70 años operados de cáncer, encontraron complicaciones en 50,9 %, las más frecuentes fueron las relacionadas a la herida operatoria y sistema respiratorio [17]. En otro estudio sobre adultos mayores intervenidos quirúrgicamente se encontró que las complicaciones más frecuentes fueron las respiratorias en 12,9 % [43].

En definitiva, el número y la severidad de las complicaciones quirúrgicas están relacionadas al estado preoperatorio del paciente, se observa que contar con más de un factor de riesgo aumenta la probabilidad de complicaciones severas [36,44].

En el grupo de adultos mayores sometidos a una cirugía gastrointestinal, el 30,9 % presentan síndromes geriátricos [45], por lo que es necesaria la evaluación prequirúrgica de estos pacientes para detectar el riesgo de complicaciones [17]; sobre todo cuando la responsabilidad más grande de un cirujano es la decisión de si debe operar o no, aún más si el paciente tiene un alto riesgo quirúrgico [46].

Al decidir un tratamiento quirúrgico en adultos mayores se deben sopesar los beneficios de este frente a la posible morbimortalidad de la intervención [8], ya que los pacientes con edad avanzada presentan características propias que incrementan el riesgo quirúrgico. Se debe optimizar el cuidado y evitar el edadismo en la toma de decisiones [47]. Es importante valorar y gestionar los riesgos perioperatorios para optimizar la toma de decisiones, prevenir las complicaciones postoperatorias y disminuir el riesgo de discapacidad [4,6,17].

Como limitaciones, podemos mencionar que la población del estudio proviene de la Marina de Guerra del Perú por lo que tiene características distintas a la población general, como el incremento en el consumo de tabaco, lo que es considerado como factor de riesgo para el cáncer gastrointestinal, ya que aumenta la incidencia de este [48]. Además, todos los participantes son de sexo masculino, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a una población femenina. Por otro lado, son pacientes de un servicio especializado de oncología geriátrica, lo que hace que la frecuencia de cáncer sea mayor en comparación con una población general.

En conclusión, en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica por neoplasias gastrointestinales, los factores asociados a complicaciones quirúrgicas son los siguientes: padecer de cáncer en colon/recto, ser vulnerable (según la escala VES-13), ser frágil (según el fenotipo de Fried), la polifarmacia, haber sufrido caídas, dependencia funcional, perímetro de pantorrilla delgado, antecedente de consumo de tabaco y tener 3 o más comorbilidades. Además, el nivel de calidad de vida en pacientes con complicaciones quirúrgicas fue significativamente menor.

El presente artículo sirvió como requisito parcial para la obtención del título de médico cirujano de XPT.

Contribuciones de los autores: Todos los autores participaron en la concepción de la idea de investigación, en la redacción y en la interpretación de datos. El análisis de datos fue realizado por los autores Paredes y Runzer. Todos los coautores aprobaron la versión final del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarrete-Reyes AP, Soto-Pérez CE, Hurria A. Cancer and aging: a complex biological association. Rev Invest Clin. 2016; 68(1): 17-24.
2. Estapé T. Cancer in the elderly: challenges and barriers. Asia Pac J Oncol Nurs. 2018; 5(1): 40-2.
3. Hernández-Vásquez A, Bendezú-Quispe G, Azañedo D, Huarez B, Rodriguez-Lema B. Temporal trends and regional variations in gastrointestinal cancer mortality in Peru, 2005-2014. Rev Gastroenterol Peru. 2016; 36(4): 320-9.
4. Rostoft S, Audisio RA. Recent advances in cancer surgery in older patients. Faculty Rev. 2017; 6: 1242-9.
5. Di Maio M, Perrone F. Quality of life in elderly patients with cancer. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1: 44.
6. Marosi C, Köller M. Challenge of cancer in the elderly. ESMO Open. 2016; 1(3): 20-5.
7. Berger NA, Savvides P, Koroukian S, Kahana EF, Deimling GT, Rose JH, et al. Cancer in the elderly. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006; 117: 147-55.
8. Ogan K, Master VA, Canter DJ. Perioperative assessment of elderly surgical patients. Curr Transl Geriatr and Exp Gerontol Rep. 2013; 2(2): 45-50.
9. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. Oncologist. 2005; 10(4): 262-8.
10. Giannotti C, Sambuceti S, Signori A, Ballestrero A, Murialdo R, Romairone E, et al. Frailty assessment in elective gastrointestinal oncogeriatric surgery: predictors of one-year mortality and functional status. J Geriatr Oncol. 2019; 10(5): 716-23.
11. Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Aguirre LG, Reategui-Rivera CM, Parodi JF, Taype Rondan A. Frailty and vulnerability as predictors of radiotoxicity in older adults: a longitudinal study in Peru. Med Clin. 2017; 149(8): 325-30.
12. U.S. Departament of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). National Institutes of Health & National Cancer Institute; 2009.
13. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE prospective multicenter cohort study. PLoS ONE. 2014; 9(12): e115060.
14. Bennett M, Ryall N. Using the modified Barthel index to estimate survival in cancer patients in hospice: observational study. BMJ. 2000; 321(7273): 1381-2.
15. Okon TR, Evans JM, Gomez CF, Blackhall LJ. Palliative educational outcome with implementation of PEACE tool integrated clinical pathway. J Palliant Med. 2004; 7(2): 279-95.
16. Ferreira LS, Nascimento LF, Marucci MF. Use of the mini nutritional assessment tool in elderly people from long-term institutions of southeast of Brazil. J Nutr Health Aging. 2008; 12(3): 213-7.
17. Huisman MG, Audisio RA, Ugolini G, Montroni I, Vigano A, Spiliotis J, et al. Screening for predictors of adverse outcome in onco-geriatric surgical patients: a multicenter prospective cohort study. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(7): 844-51.
18. Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. Minerva Anestesiol. 2011; 77(6): 637-46.
19. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in

general surgery: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2018; 47(6): 793-800.
20. Abizanda P, Rodríguez-Mañas L. Function but not multimorbidity at the Cornerstone of Geriatric Medicine. J Am Geriatr Soc. 2017; 65(10): 2333–4.
21. DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, Leff B, Anderson GF. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014; 52(8): 688–94.
22. Rijken M, Hujala A, Van Ginneken E, Melchiorre MG, Groenewegen P, Schellevis F. Managing multimorbidity: profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. Health Policy. 2018; 122(1): 44–52.
23. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. J Am Med Dir Assoc. 2016; 17(12): 1163.e1-17.
24. Pamoukdjian F, Aparicio T, Zebachi S, Zelek L, Paillaud E, Canoui-Poitrine F. Comparison of mobility indices for predicting early death in older patients with cancer: the physical frailty in elderly cancer: the PF-EC cohort study. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2019.
25. Verweij NM, Schiphorst AH, Pronk A, Van den Bos F, Hamaker ME. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. Acta Oncol. 2016; 55(12): 1386–91.
26. Alejo LB, Pagola-Aldazabal I, Fiuza-Luces C, Huerga D, De Torres MV, Verdugo AS, et al. Exercise prehabilitation program for patients under neoadjuvant treatment for rectal cancer: a pilot study. J Cancer Res Ther. 2019; 15(1): 20-5.
27. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial de la OMS sobre el envejecimiento y la salud [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/
28. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding S, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. Ann Oncol. 2015; 26(2): 288-300.
29. Kristjansson S, Ronning B, Hurria A, Skovlund E, Jordhoy M, Nesbakken A, et al. A comparison of two pre-operative frailty measures in older surgical cancer patients. J Geriatr Oncol. 2012; 3(1): 1-7.
30. Rovena B. Considerations for elderly people facing colorectal surgery. Gerontol & Geriatric Stud. 2017; 1(2): 1-5.
31. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Gréve J, Conings G, Milisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014; 32(1): 19-26.
32. Chang HR, Shih SC, Lin FM. Impact of comorbidities on the outcomes of older patients receiving rectal cancer surgery. Int J Gerontol. 2012; 6(4): 285-9.
33. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. Ann Oncol. 2013; 24(7): 36-40.
34. Kennedy JM, Van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. Br J Clin Pharmacol. 2000; 49(4): 353-62.
35. Badgwell B, Stanley J, Chang GJ, Katz MH, Lin HY, Ning J, et al. Comprehensive geriatric assessment of risk factors associated with adverse outcomes and resource utilization in cancer patients undergoing abdominal surgery. J Surg Oncol. 2013; 108(3): 182-6.
36. Van Rooijen S, Carli F, Dalton SO, Johansen C, Dieleman J, Roumen R, et al. Preoperative modifiable risk factors in colorectal surgery: an observational cohort study identifying the possible value of prehabilitation. Acta Oncol. 2017; 56(2): 329-34.
37. Schmidt M, Eckardt R, Altmeppen S, Wernecke KD, Spies C. Functional impairment prior to major non-cardiac surgery is associated with mortality within one year in elderly patients with gastrointestinal, gynaecological and urogenital cancer: a prospective observational cohort study. J Geriatr Oncol. 2018; 9(1): 53-9.
38. Mokutani Y, Mizushima T, Yamasaki M, Rakugi H, Doki Y, Mori M. Prediction of postoperative complications following elective surgery in elderly patients with colorectal cancer using the comprehensive geriatric assessment. Dig Surg. 2016; 33(6): 470-7.
39. Xue DD, Cheng Y, Wu M, Zhang Y. Comprehensive geriatric assessment prediction of postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: a meta-analysis. Clin Interv Aging. 2018; 13: 723-36.
40. Fahimnia S, Roudsari HM, Doucette J, Shahrokni A. Falls in older patients with cancer undergoing surgery: prevalence and association with geriatric syndromes and levels of disability assessed in preoperative evaluation. Curr Gerontol Geriatr Res. 2018; 2018: 5713285.
41. Ramesh H, Pope D, Gennari R, Audisio RA. Optimising surgical management of elderly cancer patients. World J Surg Oncol. 2005; 3: 17.
42. Suhool A, Moszkowicz D, Cudennec T, Vychnevskaia K, Malafosse R, Beauchet A, et al. Optimal oncologic treatment of rectal cancer in patients over 75 years old: Results of a strategy based on oncogeriatric evaluation. J Visc Surg. 2018; 155(1): 17-25.
43. Chung JY, Chang WY, Lin TW, Lu JR, Yang MW, Lin CC, et al. An analisis of surgical outcomes in patients aged 80 years and older. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2014; 52(4): 153-8.
44. Kwon IG, Cho I, Choi YY, Hyung WJ, Kim CB, Noh SH. Risk factors for complications during surgical treatment of remmant gastric cancer. Gastric cancer. 2015; 18(2): 390-6.
45. Chen CC, Lin MT, Liang JT, Chen CM, Yen CJ, Huang GH. Pre-surgical geriatric syndromes, frailty, and risks for postoperative delirium in older patients undergoind gastrointestinal surgery: prevalence and red flags. J Gastrointest Surg. 2015; 19(5): 927-34.
46. Ramesh H, Boase T, Audisio RA. Risk assessment for cancer surgery in elderly patients. Clin Interv Aging. 2006; 1(3): 221-7.
47. Lawler M, Selby P, Aapro MS, Duffy S. Ageism in cancer care. BMJ. 2014; 348: g1614.
48. Li L, Chan RL, Lu L, Shen J, Zhang L, Wu WK, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanism (review). Int J Mol Med. 2014; 34(2): 372-80.

Correspondencia:
Xiomara Paredes Terrones
Dirección: Panamericana Sur Km 19,
Villa el Salvador. Lima, Perú.
Teléfono: 610 6400
Correo electrónico: xiomara2494@gmail.com

Recibido: 18 de julio de 2019
Evaluado: 02 de setiembre de 2019
Aprobado: 10 de setiembre 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
Xiomara Paredes Terrones https://orcid.org/0000-0003-3312-0407
Carolina Pérez-Agüero https://orcid.org/0000-0001-8072-5025
Fernando M. Runzer-Colmenares https://orcid.org/0000-0002-7717-8996
José F. Parodi https://orcid.org/0000-0002-0336-0584

Prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno-infantil de Lima

Daniel Angel Córdova Sotomayor* [1, a], Clara Guadalupe Chávez Bacilio [2, b], Elisabet Winiferson Bermejo Vargas [2, b], Ximena Nicole Jara Ccorahua [2, b], Flor Benigna Santa Maria Carlos [3, c]

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno-infantil de Lima.
Materiales y métodos: Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, realizado en un centro materno-infantil de Lima, durante los meses de enero y setiembre del 2018, en una población de 4050 historias clínicas. Los criterios de inclusión fueron que las historias clínicas sean legibles y que presentaran datos completos. Se utilizó estadística descriptiva.
Resultados: La prevalencia de infecciones respiratorias agudas fue de 30,47 %. Según sexo, fue de 31,8 % para el sexo masculino y 29,2 % para el sexo femenino. La prevalencia también se calculó según edad: menores de 1 año (29,5 %), niños de 2 años (29,2 %), 3 años (35,3 %), 30,7 % para el grupo de 4 años, y 28,0 % en niños de 5 años. La mayor prevalencia se encontró en abril (59,4 %), seguido por marzo (46,8 %), mayo (42,0 %), y agosto (menor número de casos).
Conclusiones: La prevalencia de infecciones respiratorias agudas en un centro materno-infantil de Lima fue de 30,47 %. Es mayor en los niños de 3 años y en el mes de abril.

Palabras clave: Prevalencia; Enfermedades respiratorias; Epidemiología (Fuente: DeCS BIREME).

Prevalence of acute respiratory infections in children under 5 years of age at a maternal-child health center in Lima

ABSTRACT

Objective: To know the prevalence of acute respiratory infections in children under 5 years of age at a maternal-child health center in Lima.
Materials and methods: This descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study was conducted using 4,050 medical records from a maternal-child health center in Lima between January and September 2018. Inclusion criteria included legible and comprehensive medical records. Descriptive statistics was used.
Results: The prevalence of acute respiratory infections was 30.47 %. Sex-adjusted prevalence was 31.8 % in males and 29.2 % in females. Age-adjusted prevalence was 29.5 % in children under 1 year old, 29.2 % in 2-year-old children, 35.3 % in 3-year-old children, 30.7 % in 4-year-old children and 28.0 % in 5-year-old children. The highest prevalence was found in April (59.4 %), followed by March (46.8 %), May (42.0 %) and August (the month with fewer cases).
Conclusions: The prevalence of acute respiratory infections at a maternal-child health center in Lima was 30.47 %. The highest prevalence was observed in 3-year-old children and in April.

Keywords: Prevalence; Respiratory tract diseases; Epidemiology (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Estomatología Roberto Beltrán. Lima, Perú.
2 Escuela de Enfermería Padre Luis Tezza. Lima, Perú.
3 Ministerio de Salud. Lima, Perú.
a Magíster en Educación.
b Estudiante de Enfermería.
c Magíster en Gestión de los Servicios de la Salud.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son enfermedades del aparato respiratorio causadas por bacterias, virus u otros, por un período menor a 15 días. Cursan con tos, obstrucción nasal, rinorrea, otalgia, disfonía, odinofagia, dificultad respiratoria o respiración ruidosa, y en ocasiones, pueden presentar fiebre [1,2].

Los virus causan una proporción considerable del total de IRA en la infancia, y tiene una alta mortalidad [3-5]. En niños menores de 5 años, las IRA se encuentran dentro de las diez causas más frecuentes de morbilidad, y dentro de las tres primeras que ocasionan la muerte [6,7]. En países en desarrollo, las IRA son la principal causa de mortalidad en menores de 5 años [8-10]. Un niño entre el primer y quinto año de vida desarrolla, en promedio, entre tres a siete episodios cada año [11-13].

Las IRA se transmiten fácilmente al estornudar o toser. El contagio ocurre por la inhalación de aerosoles y microgotas que contienen al agente causal y también por contacto directo de las manos con objetos contaminados con secreciones respiratorias de personas infectadas, que pueden autoinocularse en las mucosas nasal y bucal o en la cavidad ocular [14,15].

Se calcula que entre 80 y 90 % de las IRA son de causa viral, y que las de origen bacteriano (las menos frecuentes) se relacionan con algunos cuadros específicos de infecciones respiratorias en la vía aérea superior. Aunque aparecen durante todo el año, las IRA virales tienden a presentarse en ciertas estaciones, principalmente, en las épocas frías, en forma de brotes epidémicos con intensidad y duración variables. Los cuadros pueden ser inaparentes o sintomáticos, variables en gravedad y duración, se ven influenciados por factores como edad, sexo, contacto previo con el mismo agente infeccioso, alergias y estado nutricional [12].

En un estudio sobre la prevalencia de infecciones respiratorias y enfermedades diarreicas agudas en niños de Villa Carmen-Quillacollo, Sejas et al. [16] encontraron que, de los 1780 menores de 5 años que acudieron a consulta al centro de salud, 651 (37 %) presentaron infecciones respiratorias con mayor frecuencia en abril, mayo y julio; y que los más afectados fueron los niños de 1 año a menores de 2 años. En una población de 373 niños menores de 5 años, Orellana et al. [1] encontraron una prevalencia de IRA de 31,37 %, el cuadro más frecuente fue la rinofaringitis aguda (69,23 %) y la mayor frecuencia en el grupo de menores de 1 año (31,62 %).

Huapaya [17], en un estudio en niños hospitalizados en el Servicio de Pediatría en el Hospital Hipólito Unanue, encontró una prevalencia de enfermedades respiratorias de 35 %, fueron más frecuentes en mayo (20,55 %) y en pacientes de sexo masculino (56,12 %) procedentes de distritos con alto índice de contaminación.

En un centro materno-infantil se presentan situaciones que afectan al niño, entre ellas, las infecciones respiratorias agudas dificultan su crecimiento y desarrollo. Ante este panorama, el objetivo de esta investigación es conocer la prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno-infantil.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

El presente estudio fue descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Se revisaron 4050 historias clínicas de los niños menores de 5 años que asistieron al centro materno-infantil durante los meses de enero a setiembre del 2018. Como criterio de selección se consideró que la historia clínica seleccionada fuera legible y que tuviera los datos completos.

Variables y mediciones

En una ficha de registro se consignaron los siguientes datos de las historias clínicas: presencia o no de infecciones respiratorias agudas, sexo, edad (categorizada en menores de 1 año, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años) y el mes en el que los niños acudieron al centro materno-infantil.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con la estadística descriptiva y los resultados porcentuales se determinaron mediante tablas de distribución de frecuencias. La información obtenida de las historias clínicas se registró en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2013. El programa estadístico que se empleó para el análisis fue el SPSS v22.0.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el permiso del Centro Materno-Infantil de Santa Anita para el uso de datos en la investigación.

RESULTADOS

Ser evaluaron 4050 historias clínicas de niños menores de 5 años atendidos en el hospital entre enero y setiembre de 2018. De ellas, el 30,5 % (1234) presentaron infecciones respiratorias agudas. La prevalencia según la edad fue de 29,9 % (426) en menores de un año; en el grupo de 2 años fue 29,2 % (188), aumentó a 35,3 % (187) en niños de 3 años, y disminuyó a 30,7 % (150) en el grupo de 4 años, finalmente, alcanzó el 28,0 % (7) en niños de 5 años. En relación al sexo, 630 casos (31,8 %) fueron varones y 604 (29,2 %), mujeres (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas, según edad y sexo, en niños menores de 5 años de un centro materno-infantil de Lima, durante los meses de enero y setiembre del 2018

	Con IRA		Sin IRA	
Edad	N	%	N	%
Menores 1 año	426	29,9	1001	70,1
1 año	276	29,5	659	70,5
2 años	188	29,2	456	70,8
3 años	187	35,3	343	64,7
4 años	150	30,7	339	69,3
5 años	7	28,0	18	72,0
Total	1234	30,5	2816	69,5
Sexo	N	%	N	%
Masculino	630	31,8	1353	68,2
Femenino	604	29,2	1463	70,8
Total	1234	30,5	2816	69,5

Fuente: Historias clínicas

Las infecciones respiratorias agudas alcanzaron su mayor prevalencia en el mes de abril con 59,4 % (136 casos), seguido de marzo con 46,8 % (102); en mayo alcanzó 42,0 % (208); en febrero, 37,7 % (52); mientras que en enero llegó a 29,1 % (23). En julio se presentaron 200 casos (27,7 %), en setiembre 170 (25,1 %); en junio, con 23,1 % (170) y en agosto, 22,9 % (173) (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas, por mes, en niños menores de 5 años de un centro materno-infantil de Lima, durante los meses de enero y setiembre del 2018

Mes	Con IRA		Sin IRA	
	N	%	N	%
Enero	23	29,1	56	70,9
Febrero	52	37,7	86	62,3
Marzo	102	46,8	116	53,2
Abril	136	59,4	93	40,6
Mayo	208	42,0	287	58,0
Junio	170	23,1	567	76,9
Julio	200	27,7	522	72,3
Agosto	173	22,9	581	77,1
Setiembre	170	25,1	508	74,9

Fuente: Historias clínicas

Dentro de las enfermedades que se clasifican como infecciones respiratorias agudas, se observa que el principal cuadro registrado fue el resfrío común con un 31,1 % (384) y, además, presentó la mayor prevalencia (Tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de las patologías que componen las infecciones respiratorias agudas en los 1234 niños menores de 5 años de un centro materno-infantil de Lima, durante los meses de enero y setiembre del 2018

Enfermedad	N	%
Rinofaringitis	348	28,2
Faringitis aguda	358	29,0
Resfrío común	384	31,1
Bronquitis	47	3,8
Amigdalitis	16	1,3
Síndrome de obstrucción bronquial crónica (SOBA)	56	4,5
Laringofaringitis aguda	2	0,2
Bronquiolitis	1	0,1
Crup leve	4	0,3
Crup moderado	1	0,1
Faringoamigdalitis supurada	3	0,2
Otitis	1	0,1
Rinitis	10	0,8
Asma	3	0,2
Total	1234	100,0

Fuente: Historias clínicas

En relación a los cuadros agrupados como infecciones respiratorias agudas y la edad, los niños menores de un año son los más afectados por el resfrío común, con 143 casos (33,6 %), como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Prevalencia de las enfermedades agrupadas como infecciones respiratorias agudas, según edad, en niños menores de 5 años de un centro materno-infantil de Lima, durante los meses de enero y setiembre del 2018

Enfermedad	Edad					
	Menores 1 año	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Rinofaringitis	138 (32,4)	80 (29,0)	49 (26,1)	44 (23,5)	37 (24,7)	0 (0,0)
Faringitis aguda	99 (23,2)	85 (30,8)	63 (33,5)	56 (29,9)	53 (35,3)	2 (28,6)
Resfrío común	143 (33,6)	83 (30,1)	49 (26,1)	63 (33,7)	42 (28,0)	4 (57,1)
Bronquitis	8 (1,9)	14 (5,1)	11 (5,9)	7 (3,7)	7 (4,7)	0 (0,0)
Amigdalitis	1 (0,2)	2 (0,7)	6 (3,2)	4 (2,1)	2 (1,3)	1 (14,3)
SOBA	18 (4,2)	11 (4,0)	9 (4,8)	10 (5,3)	8 (5,3)	0 (0,0)
Laringofaringitis aguda	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronquiolitis	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crup leve	4 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crup moderado	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Faringoamigdalitis supurada	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,7)	0 (0,0)
Otitis	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rinitis	9 (2,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asma	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 5 muestra la relación entre la infección respiratoria aguda más frecuente (resfrío común) y el sexo de los pacientes. Las niñas son las más afectadas porque presentan resfrío común en 32,5 % (196 casos).

Tabla 5. Prevalencia de las enfermedades que componen las infecciones respiratorias agudas, según sexo, en niños menores de 5 años de un centro materno-infantil de Lima, durante los meses de enero y setiembre del 2018

Enfermedad	Sexo	
	Masculino	Femenino
	N (%)	N (%)
Rinofaringitis	180 (28,6)	168 (27,8)
Faringitis aguda	185 (29,4)	173 (28,6)
Resfrío común	188 (29,8)	196 (32,5)
Bronquitis	19 (3,0)	28 (4,6)
Amigdalitis	8 (1,3)	8 (1,3)
Síndrome de obstrucción bronquial crónica (SOBA)	33 (5,2)	23 (3,8)
Laringofaringitis aguda	2 (0,3)	0 (0,0)
Bronquiolitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Crup leve	3 (0,5)	1 (0,2)
Crup moderado	1 (0,2)	0 (0,0)
Faringoamigdalitis supurada	2 (0,3)	1 (0,2)
Otitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Rinitis	6 (1,0)	4 (0,7)
Asma	2 (0,3)	1 (0,2)

Fuente: Historias clínicas

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias agudas son la causa más frecuente de consulta en menores de 5 años, que acuden a los centros de salud. Además, sus complicaciones pueden ser mortales para los niños.

Nuestros resultados muestran que la prevalencia de estas infecciones en el centro materno-infantil de Santa Anita, en menores de 5 años, es 30,5 %; posiblemente, porque los padres llevan a sus hijos enfermos a centros de mayor complejidad. Este hecho se relaciona con el escaso conocimiento de la función de este tipo de centros de salud y la identificación de los primeros síntomas.

En la red de salud, el Centro Materno-Infantil de Santa Anita está considerado dentro del primer nivel de atención, que es la puerta de ingreso al sistema de salud, y que ayuda para el diagnóstico de enfermedades y sus síntomas en la etapa inicial, que en muchas ocasiones no se consideran para tratamiento.

También es importante considerar en el resultado las campañas de vacunación y prevención que realiza el centro dentro del Programa de Crecimiento y el seguimiento a los niños después de su atención.

Sejas et al.[16] hallaron 37 % de prevalencia de infecciones respiratorias agudas en el Centro de Salud de Villa Carmen en Bolivia, mayor a nuestro resultado, lo que se debió a la facilidad en la diseminación de los agentes causantes (de persona a persona, a través de fómites o factores ambientales como la contaminación atmosférica). Aunque este hallazgo es mayor, en 7 %, existen semejanzas en la vulnerabilidad de ambas poblaciones, en la muestra (misma edad) y en que estos estudios se realizaron en centros de salud de nivel básico de atención.

Huapaya [17] reportó una prevalencia mayor (35 %) en relación a la nuestra en 721 niños internados del Servicio de Pediatría del Hospital Hipólito Unanue. La diferencia se debe a que esta institución atiende a pacientes que requieren internarse y recibir cuidados especiales, a diferencia de los que acuden al Centro Materno-Infantil de Santa Anita, donde los nuevos casos de infecciones respiratorias agudas pueden ser tratados por los padres

en casa. Reyes et al. [11] encontraron una alta prevalencia de IRA (59,9 %) como consecuencia de brotes epidémicos (durante épocas de elevada humedad ambiental o frío extremo), hacinamiento, desnutrición, contaminación del medio ambiente, uso inadecuado de antibióticos, automedicación y factores intrínsecos del huésped.

Este hallazgo difiere del nuestro, probablemente, por los conocimientos de los padres de familia acerca de los programas de promoción y prevención que realiza el centro materno-infantil.

La prevalencia de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años (según edad) es mayor en los niños de 3 años (35,3 %), valor que difiere de Ferreira et al. [18] y Reyes et al. [11] que reportaron la mayor prevalencia en los menores de 1 año (50,5 % y 33,8 %, respectivamente). Ambos hallazgos se relacionarían a que los niños están en la etapa de crecimiento y desarrollo; además, los mayores pueden ser más vulnerables a la contaminación ambiental, al cambio climático por la actividad propia de un niño en crecimiento y, por lo tanto, tener mayor riesgo de contraer enfermedades.

En Colombia, Mendoza [19] encontró en el Hospital General de Medellín que el 65,6 % estaba en el rango de 0 a 6 meses, resultado que se relaciona a que los niños hospitalizados a esa edad están más expuestos que los sanos a contraer enfermedades respiratorias, debido a las infecciones intrahospitalarias frecuentes.

La prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años, según sexo, es ligeramente mayor en los hombres (31,8 %) que en las mujeres (29,2 %), resultado similar a los de Mendoza [19] y Chuca [20], ya que los niños de ambos sexos están expuestos a los mismos factores de riesgo, al diseño inadecuado de algunas instituciones educativas preescolares instaladas en espacios cerrados, sin zonas al aire libre y al mismo ambiente socioeconómico.

Encontramos que la mayor prevalencia de IRA se presentó en abril (59,4 %) y la menor en agosto (22,9 %). Los estudios de Seijas et al. [16] y Reyes et al. [11] reportaron la prevalencia más alta en mayo (48 % y 14,9 %, respectivamente); mientras que la más baja, en el primer estudio fue 26 % (en enero, durante el invierno) y en el segundo fue 3,5 % (en diciembre y en verano). Es importante recalcar que la temperatura mínima del lugar donde se ubica el centro materno-infantil es baja y, por ello, la aparición de las infecciones respiratorias agudas se puede atribuir al cambio de estación y con ello, a variaciones bruscas del clima.

Al analizar la prevalencia de las diferentes IRA, el resfrío común es la más frecuente en menores de 1 año. Este resultado difiere a lo que reportan Reyes et al. [11] que señalan como cuadro más frecuente a la rinofaringitis aguda, pero coincide con el estudio de Sejas et al. [16], en el cuadro más frecuente, aunque este último señala que el grupo más afectado es el de los niños de 1 año a menores de 2 años.

En el Centro Materno-Infantil de Santa Anita existe un registro de las historias clínicas de los niños diagnosticados con infecciones respiratorias agudas, pero no se considera si estaban vacunados o si asisten con frecuencia al Servicio de Crecimiento y Desarrollo, porque las madres olvidan la cartilla de vacunación o solo refieren lo que recuerdan. Tampoco se indica el agente causal de la infección ya que no se solicitan exámenes de laboratorio. Esto ocurre porque algunos niños que llegan al centro y son diagnosticados con IRA, no continúan el tratamiento en el establecimiento, por lo que la información de la historia clínica está incompleta.

La prevalencia de infecciones respiratorias agudas aún constituye un problema de salud pública, en el Perú y en el mundo. La presencia de la enfermedad es una constante en todos los ámbitos sociales y no discrimina edad ni sexo; de igual manera, observamos que la prevalencia varía según el mes del año. Es importante mencionar que en todos los países se toman medidas de prevención contra estas enfermedades lo que se refleja en disminución del número de casos; sin embargo, las complicaciones son causa de muerte en menores de 5 años en el mundo, y pueden presentarse tanto en el niño sano como en el enfermo.

Los hallazgos de este estudio aportan datos que deben servir como punto de partida para que el personal de salud plantee estrategias para que disminuyan la aparición de nuevos casos de infecciones respiratorias agudas.

En conclusión, la prevalencia de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años en un centro materno-infantil de Lima es 30,5 %; es mayor en niños de 3 años, en el sexo masculino y durante el mes de abril; asimismo la principal enfermedad que se registró fue el resfrío común, que se presentó en los niños menores de 1 año y en el sexo femenino.

Contribuciones de los autores: Daniel Angel Córdova Sotomayor participó en la recolección de los datos, diseño del estudio, revisión de la literatura, análisis e interpretación de resultados y redacción del artículo; Clara Guadalupe Chávez Bacilio, Elisabet Winiferson Bermejo Vargas y Ximena Nicole Jara Ccorahua participaron en la recolección de los datos, análisis e interpretación de resultados y redacción del artículo; y Flor Benigna Santa Maria Carlos en la revisión de la literatura, análisis e interpretación de resultados y redacción del artículo.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orellana DF, Jorge UM, Katherine LV, Paul FM. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas y su asociación con desnutrición en pacientes menores de 5 años atendidos en el Centro de Salud de Cuchil, 2016. Rev Med HJCA. 2017; 9(2): 170-5.
2. Morales J, Acosta D, Anaya F, De La Cruz C, Escamilla J, Jaramillo C, et al. Infección respiratoria aguda. Guías de práctica clínica basada en la evidencia [Internet]. Colombia; 2012. Disponible en: http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/infeccion%20respiratoria.pdf
3. Mummidi PS, Tripathy R, Dwibedi B, Mahapatra A, Baraha S. Viral aetiology of wheezing in children under five. Indian J Med Res. 2017; 145(2): 189-93.
4. Goktas S, Sirin MC. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014 - 2015 season in Istanbul. Jundishapur J Microbiol. 2016; 9(9): e39132.
5. Zhang D, He Z, Xu L, Zhu X, Wu J, Wen W, et al. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. Int J Infect Dis. 2014; 25: 159-64.
6. Valencia Henao DC, Pinzón Gomez EM, Hernández Carrillo M, Moran Garreta LM, Santander Palta DC, Gómez Franco DC, et al. Enfermedad respiratoria aguda en menores de 5 años atendidos en un centro de salud, Cali-Colombia. Rev Sanitas. 2017; 20(2): 67-74.
7. Ospina M, Martínez M, pacheco O, Bonilla H. Infección respiratoria aguda (IRA). Protocolo de vigilancia en salud pública [Internet]. Colombia; 2016. Disponible en: https://cruevalle.org/files/PRO-Infeccion-Respiratoria-Aguda-IRA.pdf
8. Selvaraj K, Chinnakali P, Majumdar A, Krishnan IS. Acute respiratory infections among under-5 children in India: a situational analysis. J Nat Sci Biol Med. 2014; 5: 15-20.
9. Kumar SG, Majumdar A, Kumar V, Naik BN, Selvaraj K, Balajee K. Prevalence of acute respiratory infection among under-five children in urban and rural areas of puducherry, India. J Nat Sc Biol Med. 2015; 6: 3-6.
10. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge MJ, World Health Organization, UNICEF. Pneumonia: the forgott en killer of children [Internet]. Witzerland; 2006. Disponible en: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9280640489/en/
11. Reyes CA, Beltrán P, Astudillo J. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas en pacientes menores de 5 años y su asociación con desnutrición, Jadán, enero-diciembre 2014. Revista Médica HJCA. 2015; 7(2): 100-5.
12. Juy Aguirre E, Céspedes Floirian E, Rubal Wong AC, Maza González AM, Terán Guardia CA. Morbilidad por infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. MEDISAN. 2014; 18(11): 1490-8.
13. Organización Panamericana de la Salud. Unidad de atención de enfermedad respiratoria aguda comunitaria UAERAC/UAIRAC. Manual para agentes comunitarios voluntarios de salud [Internet]. Bogotá; 2012. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-ops-oms-colombia&alias=1368-uairac-15062012&Itemid=688
14. Rodríguez Heredia OI, Louzado Esrich EM, Espindola Artola A, Rodríguez Heredia OH. Intervención educativa sobre infecciones respiratorias agudas. AMC. 2010; 14(3).
15. Fernandes-Matano L, Monroy-Muñoz IE, Angeles-Martinez J, Sarquiz-Martinez B, Palomec-Nava ID, Pardavé-Alejandre HD, et al. Prevalence of non-influenza respiratory viruses in acute respiratory infection cases in Mexico. PLoS One. 2017; 12(5): e0176298.
16. Sejas Claros A, Condori Bustillos R. Prevalencia de infecciones respiratorias y enfermedades diarreicas agudas en niños de Villa Carmen-Quillacollo, 2017. Rev Cient Cienc Méd. 2018; 21(1).
17. Huapaya Caña MF. Prevalencia de enfermedades respiratorias en niños hospitalizados en el servicio de Pediatría en el Hospital Hipólito Unanue [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina; 2016.
18. Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R, Trejo-Valdivia B, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Chilián-Herrera OL, et al. Infecciones respiratorias agudas en niños y signos de alarma identificados por padres y cuidadores en México. Salud pública Méx. 2013; 55(2): 307-13.
19. Mendoza BR. Caracterización de la infección respiratoria grave en menores de cinco años en un hospital de Medellín Colombia. CES Med. 2018; 32(2): 81-9.
20. Chuca Tumiri A, Choque Verduguez J, Pérez Terceros MJ, Escobar Melendres E. Conducta de infecciones respiratorias agudas con/sin neumonías en menores de 5 años del Centro de Salud "San Benito", abril-junio del 2010. Rev Cient Cienc Méd. 2011; 14(2): 12-5.

Correspondencia:
Daniel Angel Córdova Sotomayor
Dirección: Av. Sosa Peláez N°1111. Block 8. Dpto. 104. Cercado de Lima. Perú
Teléfono: 954682470
Correo electrónico: cordova.sotomayor.d@upch.pe

Recibido: 07 de agosto de 2019
Evaluado: 01 de setiembre de 2019
Aprobado: 10 de setiembre 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

Daniel Angel Córdova Sotomayor	https://orcid.org/0000-0001-7373-2091
Clara Guadalupe Chávez Bacilio	https://orcid.org/0000-0003-1670-1277
Elisabet Winiferson Bermejo Vargas	https://orcid.org/0000-0003-0690-2550
Ximena Nicole Jara Ccorahua	https://orcid.org/0000-0003-1344-026X
Flor Benigna Santa Maria Carlos	https://orcid.org/0000-0003-0440-8161

Estrés oxidativo por humo de leña en mujeres nativas de gran altura - 3850 m s. n. m.

Ingrid Gaby Melgarejo-Pomar* [1,a], Elfride Balanza-Erquicia [1,b], Jesús Santiago Gómez-Mendivil [2,c], Lizeth Torrez-Colmena [1,d]

RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles sanguíneos de dos biomarcadores de estrés oxidativo en mujeres expuestas al humo de leña, nativas y residentes de gran altura (3850 m s. n. m.). Se cuantificaron el malondialdehido (MDA), y el porcentaje de carboxihemoglobina en sangre venosa (COHb), que también es un marcador de hipoxia celular.
Materiales y métodos: Estudio descriptivo, serie de casos, realizado en 74 mujeres, entre 14 a 55 años, expuestas al humo de leña oriundas del área rural del municipio de Copacabana (La Paz, Bolivia) a 3850 m s. n. m. La selección se hizo mediante una encuesta y un examen clínico completo. Se determinaron los niveles de MDA y el porcentaje de COHb en sangre venosa, y se midieron variables demográficas y la saturación transcutánea de oxígeno. Para el análisis estadístico descriptivo y las medidas de tendencia central se empleó el paquete estadístico SPSS versión 18.
Resultados: Se estudiaron 74 mujeres entre 14 a 55 años. Se encontró una media de MDA de 5,5 µmol/L ± 2 y una mediana de COHb de 1 % (p25 – p75: 0,7 – 1,6). Las mujeres que refirieron quemar una mezcla de eucalipto con estiércol de vaca u oveja presentaron una media de MDA mayor y una mediana de COHb de 2,5 %.
Conclusiones: En esta población nativa y residente a gran altura, la contaminación del aire en interiores (CAI) incrementa el estrés oxidativo. Esto se demuestra en el aumento del MDA y en la diferencia con los valores de este biomarcador en la población sana nativa de altura y del llano. Asimismo, los valores de MDA y COHb son mayores en quienes usaron una mezcla de leña con estiércol de vaca u oveja, por la mayor nocividad de la mezcla.

Palabras clave: Estrés oxidativo; Malondialdehido; Monóxido de carbono; Hipoxia (Fuente: DeCS BIREME).

Oxidative stress resulting from exposure to wood smoke among native women living at high altitude – 3,850 m a.s.l.

ABSTRACT

Objective: To determine the blood levels of two oxidative stress biomarkers among native women exposed to wood smoke living at high altitude (3,850 m a.s.l.). Malondialdehyde (MDA) levels and carboxyhemoglobin (COHb) percentage in venous blood, which is also a cellular hypoxia biomarker, were analyzed.
Materials and methods: A descriptive case-series study conducted in 74 women between 14 and 55 years of age exposed to wood smoke and coming from the rural area of the Copacabana Municipality (La Paz, Bolivia) at 3,850 m a.s.l. Screening was carried out through a survey and a complete physical examination. MDA levels and COHb percentage in venous blood were determined, and the demographic variables and transcutaneous oxygen saturation were measured. A descriptive statistical analysis was performed and measures of central tendency were calculated using IBM SPSS Statistics Version 18.
Results: Seventy-four (74) women between 14 and 55 years of age were examined. This examination resulted in a mean level of 5.5 µmol/L ± 2 MDA and a median percentage of 1 % COHb (p25 – p75: 0.7 - 1.6). Women who used to burn a mixture of eucalyptus and cow or sheep dung had a higher mean level of MDA and a median percentage of 2.5 % COHb.
Conclusions: Indoor air pollution (CAI) due to wood smoke increases the oxidative stress among this native population living at high altitude. This is demonstrated by the increased levels of MDA, and the difference against the biomarker levels of healthy native populations living at high altitude and at sea level. In addition, MDA levels and COHb percentages were higher among women who used to burn a mixture of wood and cow or sheep dung due to the higher harmful effects of such mixture.

Keywords: Oxidative stress; Malondialdehyde; Carbon monoxide; Hypoxia (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), Facultad de Medicina, Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA). La Paz, Bolivia.
2 Instituto Nacional de Tórax. La Paz, Bolivia.
a Especialista Neumólogo, Investigador.
b Licenciada en Bioquímica, Investigador.
c Médico Especialista Cardiólogo, Ecocardiografista.
d Médico General, Investigador.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

Cerca del 30 % de las enfermedades respiratorias y cardiovasculares en el mundo y 50 % en países en vías de desarrollo son consecuencia de la contaminación del aire en interiores (CAI) por exposición crónica al humo de biomasa, utilizado para cocinar y calentar las viviendas [1-4].

Las poblaciones más vulnerables al efecto de la CAI son las mujeres, niños y ancianos que habitan las áreas rurales y más pobres del mundo.

Este estudio ha sido realizado en un municipio del Altiplano del departamento de La Paz-Bolivia, en comunidades ubicadas a orillas del lago Titicaca a una altura de 3600 m s. n. m., donde el 70 % de los hogares usan leña como fuente de energía [5].

La población oriunda de esta región nace y vive en un ambiente de hipoxia hipobárica que es tolerada con éxito mediante mecanismos fisiológicos adaptativos. Esta situación, en el nativo del Altiplano, difiere de la del natural del Tíbet en que estos tienen una mejor adaptación genética, lo que determina cierta susceptibilidad individual a enfermedades propias de la desadaptación en los habitantes del Altiplano [6,7].

Se conoce que la hipoxia asociada a la exposición a gran altura genera radicales libres, por tanto, altera el equilibrio oxido-reducción [8].

En estos hogares, la cocina es pequeña, de adobe, con poca o ninguna ventilación, y es utilizada por muchas familias como dormitorio y comedor, lo que contribuye a que el material, producto de la combustión, permanezca en el ambiente por tiempo prolongado y se acumule en las paredes en forma de hollín que es inhalado continuamente [9,10].

Los productos de la combustión de leña incluyen más de 250 compuestos orgánicos, carbón, monóxido de carbono (CO), óxido nitroso (N_20), cianuro de amonio (CH_4N_2) compuestos carcinógenos, policíclicos aromáticos (PAH), aldehídos y radicales libres. Todos ingresan por la vía aérea y ocasionan alteraciones sistémicas que alteran, principalmente, distintas funciones pulmonares y cardiovasculares. Los tóxicos eliminados afectan la capacidad de difusión del intersticio pulmonar, aumentan la resistencia aérea y provocan inflamación crónica, metaplasia escamosa e hiperplasia alveolar [11].

El material particulado (PM), de calidad fina y ultrafina, eliminado tras la combustión es una sustancia prooxidante y establece un estado de estrés oxidativo permanente, mecanismo involucrado en la génesis de enfermedades inflamatorias pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar, el asma y otras infecciosas como las neumonías, la tuberculosis y hasta el cáncer pulmonar [12].

En el sistema cardiovascular, el estrés oxidativo está involucrado en desarrollo de la enfermedad isquémica del miocardio, la insuficiencia cardiaca, arritmias, accidentes vasculares (AVC) y ateroesclerosis. Un estado de estrés oxidativo permanente mediado por la afección pulmonar, favorece la lesión endotelial, la procoagulación y la estimulación autonómica del corazón [4,12].

El CO llega a su máximo nivel horas después de la combustión. Este compuesto tiene una afinidad 250 veces mayor por la hemoglobina que el O_2, esta unión competitiva reduce el suministro de oxígeno a los tejidos, sobre todo, al miocárdico y nervioso. El CO se une al citocromo – C oxidasa de la cadena de trasporte de electrones, lo que termina en la asfixia celular [13,14].

No existen estudios que demuestren los niveles de estrés oxidativo en población nativa y residente de altura, y con la característica de estar expuesta a la CAI, lo que motivó realizar este estudio.

El objetivo de la investigación fue determinar los niveles en sangre de malondialdehido (MDA) como biomarcador de estrés oxidativo, y el porcentaje carboxihemoglobina en sangre venosa (COHb) como biomarcador de hipoxia celular, en mujeres nativas y residentes de gran altura que están expuestas al humo de leña.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo, serie de casos, realizado en mujeres nativas y residentes de gran altura expuestas al humo de leña.

La población accesible fue ubicada en comunidades rurales del Altiplano boliviano de la provincia Manco Kápac – Municipio Copacabana del departamento de La Paz, a orillas del lago Titicaca y a una altura ambiental de 3850 m s. n. m. Las participantes fueron amas de casa y agricultoras que usan leña de eucalipto y combinaciones de esta con estiércol de vaca u oveja (bosta y taquia) y thola.

El municipio está constituido por 33 comunidades, su población es de 15 195 habitantes, de los cuales el 33 % son mujeres [9].

Las participantes respondieron un cuestionario sociodemográfico de selección. Se excluyeron a mujeres mayores de 55 y menores de 14 años, con antecedentes de enfermedades extrapulmonares y cardiacas como insuficiencia renal crónica, diabetes confirmada e hipertensión arterial, así como a gestantes, mujeres con estadía intermitente en el lugar o que nacieron en otras ciudades de Bolivia o en el llano, y expuestas a otros tóxicos ocupacionales como las artesanas y tejedoras.

De 230 encuestas se seleccionaron 133. Solo 86 participantes consintieron la toma de muestra sanguínea y el examen clínico, que excluyó 8 participantes por hipertensión, 2 por desnutrición, y 2 que no accedieron a la toma de muestra de sangre. En total, quedaron 74 participantes que fueron estratificadas en los siguientes grupos etarios: adolescentes (14 a 18), adultas jóvenes (19 a 40) y adultas (41 a 55).

Presentamos los objetivos del estudio al Municipio de Copacabana y al Servicio Departamental de Salud del Departamento de La Paz (SEDES), lo que permitió una participación activa del personal médico y de enfermería del hospital en el enrolamiento de participantes. Como estrategias de comunicación y reclutamiento se realizaron varias convocatorias en las diferentes emisoras radiales de la comunidad; también se propiciaron reuniones informativas con los clubes de madres y miembros de la comunidad educativa de la escuela de Siripaca, a la que asiste la mayoría de los jóvenes en edad escolar del municipio. Los ambientes del Hospital de Copacabana y del Centro de Salud de Siripaca fueron utilizados para la realización de la toma de muestra y el examen clínico.

Variables y mediciones

Se consideraron los datos de la talla, peso e índice de masa corporal; se midió la saturación transcútanea de oxígeno, la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, se determinó la concentración de MDA y del porcentaje de COHb.

Para medir la talla y el peso se empleó una balanza mecánica de pie con tallímetro modelo 2391 DETECTO/USA, previamente calibrada (precisión: 100 g para el peso y 0,5 cm para la talla). La presión arterial fue tomada en el brazo izquierdo, en posición decúbito, con un tensiómetro japonés marca Alpk2 300-V.

La saturación transcutánea de oxígeno fue calculada con un pulsioxímetro RAD – 5 TM Masimo SET 2007 con sensor reusable, colocado en el dedo índice de la mano derecha o izquierda, por el lapso mínimo de 3 min. Se observaron las condiciones anatómicas de los dedos y las de temperatura. Elaboramos una historia clínica especializada con hincapié en los aspectos cardiopulmonares.

El examen físico fue realizado por dos médicos especialistas, un neumólogo y un cardiólogo, en un ambiente exclusivo para esa actividad. La disnea fue clasificada según según la escala de la Medical Research Council modificada (MRC m) en grados 0, I, II, III y IV.

Se tomaron 5 ml de sangre venosa de la vena basílica del brazo derecho o izquierdo: 3 ml se emplearon para la cuantificación de MDA (en tubo sin anticoagulante) y 2 ml para la medición de COHb (en tubo con heparina). Las muestras se tomaron en ayunas de por lo menos 8 h y en condiciones de asepsia y antisepsia.

Las técnicas para determinar MDA y carboxihemoglobina venosa fueron estandarizadas previamente. Las concentraciones de MDA y COHb se midieron con el método espectrofotométrico que utiliza un espectrofotómetro UV visible Evolution 60 S TERMOFISHER Scientific USA, que se expresa en µmol/L y porcentaje, respectivamente. La determinación del porcentaje de COHb se realizó en sangre venosa luego de minimizar los riesgos que implica.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias, y las cuantitativas a través de medidas de tendencia central. Para los datos no paramétricos se emplearon las pruebas de Mann Whitney y Kruskal Wallis, y para los paramétricos, las de ANOVA y t de Student. El valor de $p< 0,05$ se consideró significativo. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 18 para el análisis.

Consideraciones éticas

El estudio es parte del trabajo de investigación titulado "Estrés oxidativo por uso de leña y exposición al monóxido carbono-repercusión cardiorrespiratoria en mujeres nativas y residentes de altura" [12], cuyo protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Mayor de San Andrés.

El consentimiento informado fue aplicado y firmado por las participantes adultas mayores de 18 años y en caso de las menores de edad, se solicitó el consentimiento de los padres o tutores. Todos los participantes fueron informados sobre los resultados e implicaciones de los mismos sobre su salud. El estudio ha sido financiado con recursos de impuestos a los hidrocarburos (IDH).

RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo constituido por 74 mujeres, provenientes de 21 comunidades del municipio. La mayor participación fue de la comunidad de Siripaca (26 %), seguida de Santa Ana (23 %), Yampupata (18 %), y 33 % del resto de comunidades más pequeñas.

La mediana de edad fue de 33 años (p25 – p75: 16 – 42) y la media del peso corporal fue 57 kg ± 9. El IMC tuvo una media de 25 kg ± 4 y el mayor valor se observó en mujeres adultas, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos (ANOVA p= 0,105). La media de la talla fue 150 cm ± 6 (Tabla 1). El 58 % cursó el nivel educativo secundario; 40 %, solo el primario, y 2 % es analfabeta.

Respecto al tipo de leña, 62 % usan solo leña de eucalipto; 35 %, una mezcla de eucalipto, thola y taquia y 3 %, eucalipto y bosta.

Las participantes refirieron estar en contacto con el humo de leña desde niñas. Todas se exponen al humo diariamente

50 %, entre 2 a 3 horas 34 %, de 4 a 5 horas; y 16 %, de 6 a 7 horas diarias. Ninguna participante presentó valores menores a 90 en la medición de la saturación transcútanea de oxígeno. La media de presión arterial sistólica fue de 101 mmHg ± 10, y la diastólica 69 mmHg ± 8.

No existe correlación entre los valores de MDA y la presión arterial diastólica (Sperman=0,05;p=0,6).
Se evidencia correlación débilmente positiva entre los valores de MDA y la presión arterial sistólica (Rho de Sperman=0,28;p=0,018).

Los síntomas se clasificaron en respiratorios (disnea, tos, expectoración), neurológicos (mareos, cefalea, nauseas), cardiológicos (disnea, palpitaciones, dolor precordial) y otros (epifora, prurito ocular, nasal, rinorrea). El 24 % de las participantes son asintomáticas, mientras que otro 24 % presenta todos los síntomas; 16 % refieren síntomas neurorespiratorios; 11 %, respiratorios; 11 %, neurológicos; 7 %, cardiorespiratorios; 3 %, cardiológicos; 3 %, otros y 1 %, síntomas cardioneurológicos. Observamos disnea durante la actividad habitual en 77 % de las participantes (76 % en grado 1, el 1,11 % en grado 2 y 13 % en grado 3).
En 4 % de participantes encontramos *pectus excavatum*, en el resto (96 %) no presentaron alteraciones torácicas estructurales. La media de frecuencia respiratoria fue de 19 ± 3 respiraciones por minuto. En la auscultación pulmonar, 8 % tuvo estertores secos, 11 % presentó el signo de Velcro y 81 % fue normal.

La mediana de frecuencia cardiaca fue de 70 latidos por minuto (p25 – p75: 66 – 77). En 42 % de las participantes el examen cardiológico fue normal, 46 % presentó reforzamiento del segundo ruido en su componente pulmonar; y 12 %, soplo sistólico tricúspideo.

La media de MDA fue de 5,5 µmol/L ± 2. Se encontró una correlación positiva débil entre los valores de MDA y la edad en años (Spearman Rho= 0, 214, p= 0,034) (Tabla 1).

Tabla 1. Medias de datos antropométricos y MDA según grupo etario

	Talla (cm) $\bar{X}$	DS	Peso (kg) $\bar{X}$	DS	IMC $\bar{X}$	DS	MDA* (µmol/L) $\bar{X}$	p
Adolescentes	152	± 4	51	± 2	22	± 2	5	
Adultas jóvenes	150	± 6	59	± 9	26	± 4	6	p = 0,105**
Adultas	148	± 7	60	± 10	28	± 3	6	

*MDA: Concentración de malondialdehido en µmol/L:

** ANOVA Grupo etareo y MDA

La correlación entre el MDA y el índice de masa corporal fue débilmente positiva (Pearson p= 0,2). No existe correlación entre los valores de MDA y la frecuencia cardiaca (Spearman p= 0,27).

La media de MDA fue 5 µmol/L ± 2 en mujeres que utilizaron solo leña de eucalipto; 6 µmol/L ± 2 en las que emplearon una mezcla de eucalipto, thola y taquia; y 8 µmol/L ± 2 en el grupo que usó eucalipto y bosta (p= 0,2). La media de MDA en mujeres expuestas al humo de leña es mayor a los valores encontrados en mujeres no expuesta (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de la concentración de MDA en mujeres expuestas y no expuestas al humo de leña según niveles de altura

	Lugar	Altura m s. n. m.	MDA Media µmol/L ± (DE)	N	p*
Expuestas	Copacabana	3850	5,5 ± 2,0	74	
No expuestas	El Alto de La Paz [24]	4200	4,0 ± 1,8	12	0,000 IC: 0,87 – 1,786
	La Paz [24]	3600	4,2 ± 2,1	51	0,0001 IC: 0,976 – 1,88

Lugar	Altura m s. n. m.	MDA Media µmol/L ± (DE)	N	p*
Llano [27]	0	1,33 ± 0,21	87	0,000 IC: 0,87 – 1,786

* valor p resultado de la comparación de valores de MDA en expuestas respecto a las no expuestas según la altura

La mediana del valor de carboxihemoglobina fue 1 % (p25 – p75= 0,7 - 1,6). No existe correlación entre la mediana de COHb y la frecuencia cardiaca (Spearman p= 0,31).

La mediana de COHb en mujeres que usaron mezcla de eucalipto y bosta fue de 2,5 % (p25-p75=0,2 - 4,9), mezcla eucalipto, thola y taquia 1,3 % (p25 – p75= 0,7 – 1,7), y solo eucalipto 1,1 % (p25 – p75= 0,8 – 1,4). Sin diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes variables (Mann – Whitney p= 0,5). No existe correlación entre los valores de COHb y las horas de exposición al humo de leña (Mann – Whitney p= 0,5).

DISCUSIÓN

La contaminación del aire interior (CAI) por combustión de biomasa es responsable de cerca de 4 millones de muertes prematuras por año en todo el mundo, y son los niños y las mujeres la población más vulnerables a sus efectos nocivos [15].

La población seleccionada pertenece al área rural del municipio de Copacabana, donde cerca del 51 % son mujeres y, por esa condición, están destinadas a las labores de casa desde niñas. El 70 % de las viviendas usa leña para cocinar, calentar sus viviendas o ambos, valor similar al reportado en el mundo para las áreas rurales (78 %) [1,5].

Figura 1. Vivienda tipo. Comunidad Siripaca
Fuente: Lizeth Torrez Colmena

La población estudiada es nativa y residente de gran altura (3850 m s. n. m.) y se expone crónicamente a la hipoxia hipobárica, condición que los hace susceptibles a enfermedades cardiorespiratorias propias de la desadaptación a la hipoxia, y al efecto de los radicales libres generados por la disminución del oxígeno ambiental y la condición de hipobaria [8].

La tasa de analfabetismo para el municipio es de 62 % entre las mujeres. En la población estudiada, pocas son analfabetas, pero la mayoría de las mujeres adultas tiene un bajo nivel de educación, esto no permite que el tóxico se perciba como nocivo, lo que perpetua su empleo.

El 10 % de la población del municipio es pobre, este hecho, considerado junto a los aspectos culturales e idiosincráticos, como uno de los factores más importantes para el uso de este tipo de energía, lo que determina la CAI [9,11,16].

Las cocinas son habitaciones con poca o ninguna ventilación, en las que gran parte de la familia se reúne para comer y

Figura 2. Hollín acumulado en la cocina. Cocina tipo sin ventanas
Fuente: Lizeth Torrez Colmena

para dormir. En la mayoría de las viviendas el humo sale por la misma puerta y el material de combustión se acumula en forma de hollín [3] (Figura 2).

La toxicidad del material producido por combustión depende del tipo de leña. La leña de eucalipto es el material preferido por las amas de casa del lugar, ya que el árbol es abundante en la región. Su poder calorífico es de aproximadamente 2000 kcal/kg, está casi siempre húmeda, cualidad que produce alta combustión, que se realiza en cocinas tradicionales, denominadas fogones, que tienen una tasa de conversión de energía muy baja, que varía entre el 12 al 15 %. La combustión del material es parcial por la falta de oxígeno [9,17].

Con el afán de ahorrar el mismo eucalipto, un grupo de mujeres refieren utilizar una mezcla de eucalipto con estiércol de vaca u oveja (bosta), en este grupo se advirtió una concentración mayor de MDA, lo que coincide con lo reportado en otras investigaciones que comprueban que la combustión de estiércol de animales tiene mayor acción oxidativa.

Su combustión incompleta emite PAH, formaldehido y el benzopireno; además, orgánicos mutágenos, sustancias microbianas en mayor cantidad, todas involucradas en la inflamación del epitelio bronquial; también actúan como disrruptores endocrinos, supresores del sistema inmunitario y de las defensas antivirales; asimismo, son tóxicos a nivel neurológico, responsables de la talla baja y síntomas como la rinorrea, lagrimeo excesivo, y prurito nasal y ocular [18-20].

Cinco horas de exposición a este humo son suficientes para ocasionar daños severos e irreversibles en la función de órganos diana, más aún, si la vía de ingreso es la inhalatoria. Exponerse una hora al humo de leña equivale a fumar 400 cigarrillos/hora, las partículas generadas tras la combustión en su mayoría son PM 10 y PM 2,5 que permanecen cerca de 24 horas en el ambiente y, al acumularse día a día, forman el denominado hollín [18, 19].

El sobrepeso es una consecuencia de la acción de los radicales libres sobre la salud, ya que indica anormalidades en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa [21].

Los sistemas nervioso y cardiovascular son los más sensibles a los efectos de CO, que ocasiona síntomas como mareos, cefalea y debilidad que son inespecíficos, leves y pasajeros, debido a que la exposición es crónica e intermitente. Tardíamente, se observan lesiones cerebrales por anoxia repetida, que se manifiestan como deterioro intelectual, convulsiones, trastornos de la memoria, alteraciones sensoriales o aparición de síndrome piramidal y extrapiramidal [22].

La disnea es un síntoma que se relaciona con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Existe evidencia de que el fenotipo de la EPOC, ocasionada por leña (EPOC– L) difiere de la EPOC por tabaquismo (EPOC-T) en que la primera se presenta más en mujeres expuestas al humo de leña, y que son más los síntomas inflamatorios y de compromiso de la calidad de vida referidos a la percepción de la disnea [16].

En el grupo estudiado, el examen físico pulmonar es, en su mayoría, normal. Sin embargo, se observa un bajo porcentaje de signos de obstrucción bronquial y sufrimiento intersticial, en directa relación a la acción inflamatoria de los tóxicos sobre el epitelio pulmonar. Así mismo, el examen segmentario cardiológico muestra un importante número de participantes con reforzamiento del segundo ruido en su componente pulmonar, efecto de la oxidación en el endotelio de la arteria pulmonar, lo que sugiere la presencia de hipertensión arterial pulmonar [4,23].

La media de los valores de las presiones arteriales sistólica y diastólica en la población participante fue normal, aunque

existe una correlación positiva entre la presión sistólica y el MDA; y sabemos que existe una acción proinflamatoria del estrés oxidativo sobre el endotelio vascular que aumenta el riesgo para hipertensión arterial, diabetes y AVC. Está comprobada la acción de los radicales libres sobre la estimulación autonómica del corazón; sin embargo, en nuestro caso no existió una correlación entre la frecuencia cardiaca y los valores de MDA [4, 23,24].

En este grupo, la media de MDA es significativamente mayor a los valores reportados como normales en población femenina sana nativa de altura y aún más con los reportados en población femenina del llano [25,26], lo que confirma que la exposición crónica al humo de leña y la hipoxia hipobárica aumentan el estado de estrés oxidativo. Sin embargo, se deben considerar factores de comorbilidad que pudieron influir en el MDA, como el sobrepeso, y otros como el tipo de alimentación [14,21].

Los niveles de COHb en sangre venosa normales para una persona no fumadora oscilan entre 2 y 3 %, y del 5 a 8 % en fumadores. En nuestro estudio se encontró un máximo de 2,5 % de COHb, considerado normal y tolerable, presumimos que los valores son bajos debido a que la toma de muestra fue realizada dos horas después de que las mujeres se expusieron agudamente al humo. Si consideramos que la vida media de la COHb en aire ambiente es de 320 min, las dos horas habrían sido suficientes para que un importante porcentaje de CO se haya separado de la hemoglobina, sin embargo el CO genera radicales libres y estos estimulan la activación leucocitaria, aumento de proteasas y, secundariamente, peroxidación lipídica, lo que produce, finalmente, estrés hipóxico [27].

En mujeres que usaron además de eucalipto bosta el porcentaje de COHb fue mayor, lo que reafirma la toxicidad de la combustión de estiércol de vaca y oveja [20].

En conclusión, en esta población nativa y residente de gran altura donde la hipoxia hipobárica es fuente de radicales libres, la CAI incrementa el estrés oxidativo, como lo evidencian los niveles de MDA. Además, los valores de MDA y COHb son mayores en las participantes que refieren usar leña con estiércol de vaca u oveja, lo que demuestra la mayor capacidad dañina de la mezcla.

Los aspectos culturales, sociales, económicos y el bajo nivel de educación deben considerarse como factores que no permiten a esta población entender la nocividad real de la CAI y su implicancia en su salud y la de sus familias.

Recomendamos que los encargados de las políticas sanitarias y sociales observen el impacto de la CAI en la salud de una población considerada doblemente vulnerable por el hecho de estar expuesta crónicamente a la hipoxia hipobárica.

Agradecimientos: A la Sra. Loyola Riveros Gonzáles y a la Lic. Catherine Romero Pozo, por su participación en la selección de las participantes y en la realización de las encuestas. A la Dra. Amelia Pereira Cuba, por las actividades de logística que permitieron el uso del Centro de Salud de Siripaca y el Hospital de Copacabana. A los doctores Carlos Tamayo y Jimmy Alejo por su colaboración en el análisis de datos.

Contribuciones de los autores: Ingrid Gaby Melgarejo Pomar y Elfride Balanza Erquicia participaron en la generación y diseño del estudio; IGMP realizó el examen clínico especializado, la interpretación de las pruebas de función respiratoria, el análisis, la interpretación de los datos y la redacción de los borradores y la redacción final del artículo; EBE, estandarizó la prueba de determinación de MDA, cuantificó y determinó los valores del mismo. Jesús Gómez Mendivil participó en la realización e interpretación de los exámenes funcionales cardiológicos y en la interpretación de los resultados con el respectivo análisis estadístico. Lizeth Torrez Colmena participó en la recolección de datos, en la parte logística y el análisis e interpretación estadístico de los datos.Todos revisaron y aprobaron la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los recursos de impuestos a los hidrocarburos (IDH).

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kodgule R, Salvi S. Exposure to biomass smoke as a cause for airway disease in women and children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012; 12(1): 82-90.
2. Oluwole O, Otaniyi OO, Ana GA, Olopade CO. Indoor air pollution from biomass fuels: a major health hazard in developing countries. J Public Health. 2012; 20(6): 565-75.
3. Rosati JA, Yoneda KY, Yasmeen S, Wood S, Eldridge MW. Respiratory health and indoor air pollution at high elevation. Arch Environ Occup Health. 2005; 60(2): 96-105.
4. Caravedo MA, Painschab MS, Davila-Roman VG, De Ferrari A, Gilman RH, Vasquez-Villar AD, et al. Lack of association between chronic exposure to biomass fuel smoke and markers of right ventricular pressure overload at high altitude. Am Heart J. 2014; 168(5): 731-8.
5. Instituto Nacional de Estadística. Necesidades básicas insatisfechas [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.ine.gob.bo/index.php/podreza-desarrollo/introduccion-3
6. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. High Alt Med Biol. 2001; 2(2): 257-79.
7. Stobdan T, Akbari A, Azad P, Zhou D, Poulsen O, Appenzeller O, et al. New insights into the genetic basis of monge's disease and adaptation to high-altitude. Mol Biol Evol. 2017; 34(12): 3154-68.
8. Debevec T, Millet GP, Pialoux V. Hypoxia-induced oxidative stress modulation with physical activity. Front Physiol. 2017; 8: 84.
9. Instituto Nacional de Estadística. Servicios básicos, censos 1992, 2001 y 2012 [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.ine.gob.bo/index.php/educacion-5/vivienda-y-servicios-basicos-3
10. Kurmi OP, Lam KB, Ayres JG. Indoor air pollution and the lung in low- and medium-income countries. Eur Respir J. 2012; 40(1): 239-54.
11. Umoh VA, Peters E. The relationship between lung function and indoor air pollution among rural women in the Niger Delta region of Nigeria. Lung India. 2014; 31(2): 110-5.

12. Oluwole O, Arinola GO, Ana GR, Wiskel T, Huo D, Olopade OI, Olopade CO. Relationship between household air pollution from biomass smoke exposure, and pulmonary dysfunction, oxidant-antioxidant imbalance and systemic inflammation in rural women and children in Nigeria. Glob J Health Sci. 2013; 5(4): 28-38.
13. Muala A, Rankin G, Sehlstedt M, Unosson J, Bosson JA, Behndig A, et al. Acute exposure to wood smoke from incomplete combustion - indications of cytotoxicity. Part Fibre Toxicol. 2015; 12: 33.
14. Riojas-Rodríguez H, Holguin F, Gonzáles-Hermosillo A, Romieu I. Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados a la contaminación del aire. Salud pública Méx. 2006; 48(4): 348-57.
15. Palacios-Ramírez A, Flores Ramírez R, Pérez-Vásquez F, Rodríguez-Aguilar M, Schilmann A, Riojas-Rodríguez H, et al. Evaluación de la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos y partículas en suspensión (PM2,5) por quema de biomasa en una zona indígena del estado de Sal Luis Potosí, México. Rev Salud Ambient. 2018; 18(1): 29-36.
16. Torres-Duque CA, García-Rodriguez MC, González-García M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de leña: ¿un fenotipo diferente a una entidad distinta?. Arch Bronconeumol. 2016; 52(8): 425-31.
17. Mera Aguas MC, Simbaña Villarreal EA. Evaluación de la capacidad calorífica de biocombustible sólido a partir de residuos lignocelulósicos de café (Coffea spp) frente a leña de Espino (Vachellia macracantha) y Eucalipto (Eucalyptus globulus labil). Axioma. 2016; 2016(15): 35-41.
18. Capistrano SJ, Van Reyk D, Chen H, Oliver BG. Evidence of biomass smoke exposure as a causative factor for the development of COPD. Toxics. 2017; 5(4): 36.
19. Sada-Ovalle I, Ocaña-Guzmán R, Torre-Bouscoulet L. Humo de biomasa, inmunidad innata y Mycobacterium tuberculosis. Neumol Cir Torax. 2015; 74(2): 118-26.
20. McCarthy CE, Duffney PF, Wyatt JD, Thatcher TH, Phipps RP, Sime PJ. Comparison of in vitro toxicological effects of biomass smoke from different sources of animal dung. Toxicol In Vitro. 2017; 43: 76-86.
21. Galván-Meléndez MF, Calderón-Salinas JV, Intriago-Ortega MP, Torres-Castorena A, Zamarripa-Escobedo R, Meléndez-Hurtado CD, et al. Estrés oxidativo en pacientes con diferente expresividad clínica del síndrome metabólico. Med Int Méx. 2014; 30: 651- 9.
22. Bolaños Morera P, Chacón Araya C. Intoxicación por monóxido de carbono. Med Leg Costa Rica. 2017; 34(1): 137-46.
23. Sertogullarindan B, Gumrukcuoglu HA, Sezgi C, Akil MA. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. Int J Med Sci. 2012; 9(6): 406-12.
24. Hamanaka RB, Mutlu GM. Particulate matter air pollution: effects on the cardiovascular system. Front. Endocrinol (Lausanne). 2018; 9: 680.
25. Melgarejo Pomar IG, Balanza Erquicia E, Torrez Colmena L, Quisberth Barrera S, Suzaño Vargas PL. Concentración de maolondialdehido en sujetos que residen a gran altitud: estudio exploratorio. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2017; 34(4): 677-81.
26. Torres CA, Perales MI, Zuñiga H, Carranza E. Niveles de malondialdehido y catalase en tejidos de cobayos nativos de la altura. Ciencia e Investigación. 2004; VII(1): 28-34.
27. Salih SB, Alenezi H, Alghamdi A. A case of first degree AV blok in carbon monoxide poisoning patient. J Saudi Heart Assoc. 2013; 25(4): 255-9.

Correspondencia:
Ingrid Gaby Melgarejo Pomar
Dirección: Of. Instituto Boliviano de Biología de Altura IBBA, Paz Bolivia - Zona Miraflores - Calle Claudio Sanjinés s/n. Miraflores, Bolivia.
Teléfono: (591-2) 2242064 / (591-2) 2242059
Correo electrónico: ingridmeldany@gmail.com

Recibido: 02 de setiembre de 2019
Evaluado: 23 de setiembre de 2019
Aprobado: 30 de setiembre 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
Ingrid Gaby Melgarejo-Pomar https://orcid.org/0000-0002-2485-9894
Elfride Balanza-Erquicia https://orcid.org/0000-0002-2128-3973
Jesús Santiago Gómez-Mendivil https://orcid.org/0000-0002-3219-0190
Lizeth Torrez-Colmena https://orcid.org/0000-0002-8784-8834

Agranulocitosis inducida por clozapina

Julio César Luque Espino* [1,a]; Teodoro Julio Oscanoa Espinoza [1,b]

RESUMEN

Clozapina, actualmente, sigue siendo el *gold standard* para la esquizofrenia resistente al tratamiento, pero solo bajo un adecuado monitoreo hematológico, porque está asociada a agranulocitosis. Clozapina se metaboliza produciendo N-desmetilclozapina (farmacológicamente activa), el N-óxido de clozapina (inactivo) y especies reactivas de oxígeno (ion nitrenio). El recuento de neutrófilos <1000 células/mm^3 corresponde a un estado de neutropenia. La agranulocitosis es un estado grave de neutropenia con un recuento absoluto de neutrófilos <500 células/mm^3. Clozapina se asocia con la agranulocitosis en aproximadamente el 0,8 % de los pacientes, y el riesgo aumenta con la edad y en mujeres. Existen dos mecanismos que explican la agranulocitosis inducida por clozapina: inmunológico (respuesta mediada por el sistema inmunitario contra neutrófilos haptenizados) y tóxico (por acción de los metabolitos N-desmetilclozapina y ion nitrenio). La farmacogenética es una herramienta valiosa para conseguir la referida medicina personalizada, al adaptar e individualizar el tratamiento basado en los marcadores genéticos de cada paciente. Numerosos estudios han demostrado una asociación potencial de la agranulocitosis inducida por clozapina con ciertos haplotipos HLA (HLA-B38, DR4, DQw3, DQB1). Luego que un paciente ha presentado agranulocitosis, se conocen tres mecanismos de reexposición a clozapina: simple, con litio y con factores estimuladores de colonias de granulocitos. Debido al riesgo de agranulocitosis, las formulaciones de clozapina están disponibles solo a través de una distribución controlada, con un registro detallado de los pacientes y con una farmacovigilancia sistematizada y obligatoria.

Palabras clave: Clozapina; Antipsicóticos; Agranulocitosis; Neutropenia; Farmacovigilancia (Fuente: DeCS BIREME).

Clozapine-induced agranulocytosis

ABSTRACT

Clozapine currently remains the gold standard for treatment-resistant schizophrenia, but only under an adequate hematological monitoring, because it is associated with agranulocytosis. Clozapine is metabolized to produce pharmacologically active N-desmethylclozapine, inactive clozapine N-oxide and reactive oxygen species (nitrenium ion). A neutrophil count < 1000 cells/mm^3 corresponds to a state of neutropenia. Agranulocytosis is a severe state of neutropenia with an absolute neutrophil count < 500 cells/mm^3. Clozapine is associated with agranulocytosis in approximately 0.8 % of the patients, with an increased risk in older people and women. There are two mechanisms that explain the clozapine-induced agranulocytosis: immunological (response mediated by the immune system against haptenized neutrophils) and toxic (by the action of the metabolites N-desmethylclozapine and nitrenium ion). Pharmacogenetics represents a valuable tool to achieve the so-called personalized medicine by adapting and individualizing the treatment based on the genetic markers of each patient. Several studies have shown a potential association of clozapine-induced agranulocytosis with certain HLA haplotypes (HLA-B38, DR4, DQw3 and DQB1). After a patient has presented agranulocytosis, three mechanisms of clozapine rechallenge are known: simple, with lithium and with factors that stimulate granulocyte colonies. Due to the risk of agranulocytosis, clozapine formulations are available only through a controlled distribution, with a detailed record of the patients, and with a mandatory and systematized pharmacovigilance.

Keywords: Clozapine; Antipsychotic agents; Agranulocytosis; Neutropenia; Pharmacovigilance (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación. Lima, Perú.
a Maestro en Investigación Clínica.
b Doctor en Medicina.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

La clozapina es un antipsicótico atípico (APA) de segunda generación, introducido en el mercado en 1971 y retirado poco después debido a casos fatales de agranulocitosis. Se reintrodujo a fines de la década de 1980 para el tratamiento de la esquizofrenia resistente [1,2]. Es un producto altamente lipofílico que experimenta extenso metabolismo, y solo 2 a 5 % del fármaco se excreta sin cambios [3].

Este producto sigue siendo el fármaco de elección en la esquizofrenia resistente al tratamiento, a pesar del amplio número de eventos adversos relacionados. Sin embargo, no se le considera un tratamiento de primera línea porque a menudo puede ser difícil de tolerar para algunos pacientes. Algunos eventos adversos pueden ser molestos (sedación, aumento de peso, sialorrea, etc.) y otros, potencialmente severos (agranulocitosis, miocarditis, convulsiones, hipomotilidad gastrointestinal, etc.) [4].

La clozapina atraviesa la placenta y también se acumula en la leche materna, lo que aumenta el riesgo de agranulocitosis en los bebés. Los limitados datos disponibles no evidencian riesgo de malformaciones congénitas en fetos expuestos durante el embarazo, aunque las tasas de diabetes gestacional son dos veces más altas en mujeres embarazadas que usan el fármaco [5].

En adultos mayores, la clozapina es el fármaco de elección para la esquizofrenia resistente, aunque su uso está limitado por los eventos adversos serios. Pero con dosis bajas y adecuado control, se puede usar de manera segura [6].

En esta revisión abordamos los conocimientos actuales relacionados a la agranulocitosis inducida por clozapina, desde la epidemiología de esta condición, pasando por las características farmacogenéticas que conllevan a la aparición de la agranulocitosis hasta las estrategias utilizadas para revertir este evento adverso o inclusive intentar la reexposición a clozapina.

Estrategia de búsqueda

La presente es una revisión narrativa sobre la agranulocitosis inducida por clozapina. Para ello, se realizó la búsqueda de información en las bases de datos Pubmed y Google Scholar con las las palabras clozapina, antipsicóticos, agranulocitosis y neutropenia. Se seleccionaron los artículos que trataban el tema a abordar. Los estudios metaanáliticos más recientes se revisaron con más detenimiento, pero también se actualizó esta información con los estudios posteriores al último metaanálisis relacionado.

Acción farmacológica y metabolismo de la clozapina

Clozapina presenta actividad antidopaminérgica y antiserotonérgica, pero también es un potente antagonista de los receptores adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos. Tiene poco efecto sobre la secreción de prolactina y, rara vez, causa efectos secundarios extrapiramidales. Actúa como agonista parcial en algunos receptores de serotonina (receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT) especialmente los receptores 5-HT1A, acción asociada con la mejora de la depresión y la ansiedad. También parece tener alta afinidad por los subtipos de receptores serotonérgicos 5-HT2A, 5-HT2C y 5-HT3C, lo que puede contribuir a sus propiedades antipsicóticas y atipicidad. Tiene alta afinidad por los receptores histamínicos H1, lo que explica su efecto sedante. Su bloqueo alfa-1-adrenérgico a menudo conduce a hipotensión ortostática, taquicardia refleja y sedación. Ejerce efectos anticolinérgicos potentes que pueden explicar eventos adversos como visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, confusión, deterioro cognitivo y delirio. Sin embargo, puede inducir hipersalivación a través de su antagonismo en los receptores muscarínicos M3 y su agonismo en receptores M4 [7].

Los productos de la transformación metabólica de la clozapina son la N-desmetilclozapina (farmacológicamente activa), el N-óxido de clozapina inactivo y especies reactivas de oxígeno (como el ion nitrenio) [2].

Características generales de la agranulocitosis

La supresión de la serie de granulocitos, inducida por clozapina, puede producir tres cuadros: leucopenia (recuento de glóbulos blancos <3500 células/mm^3 con granulocitos por encima de 1500 células/mm^3), neutropenia (recuento de granulocitos <1500 células/mm^3 pero >500 células/mm^3) y agranulocitosis (recuento de granulocitos <500 células/mm^3) [3].

Cuando el recuento de neutrófilos llega a <1000 células/mm^3, aumenta el riesgo de contraer infecciones. La agranulocitosis es un estado grave de la neutropenia, puede ser asintomática o manifestarse con síntomas, como fiebre, cefalea, dolor de garganta, estomatitis, diarrea, mialgia, artralgia y alteración de la frecuencia urinaria [8].

Clozapina se asocia con la agranulocitosis en, aproximadamente, el 0,8 % de los pacientes. Más del 84 % de estos casos ocurren dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento y más del 90 % en los primeros 6 meses de tratamiento [9]. La frecuencia de la agranulocitosis en asiáticos, es más del doble que en caucásicos. El riesgo aumenta con la edad y en las mujeres. El monitoreo hematológico permite descontinuar clozapina si los parámetros caen por debajo de uno de los dos umbrales establecidos (recuento de leucocitos <3000/mm^3 o recuento absoluto de neutrófilos <1500/mm^3. Al aplicar estas medidas, la mortalidad es excepcionalmente baja [8] (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la agranulocitosis inducida por clozapina

Características de la agranulocitosis inducida por clozapina	
Recuento absoluto de neutrófilos	<500 células/mm^3 o <0,5 × 10^9/L
Síntomas	Fiebre, cefalea, dolor de garganta, estomatitis, diarrea, mialgia, artralgia y alteración de la frecuencia urinaria
Frecuencia	Clozapina se asocia con agranulocitosis en aproximadamente el 0,8 % de los pacientes. Más del 84 % de casos ocurren en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento
Aparición	Más del 90 % en los primeros 6 meses de tratamiento
Población	Frecuencia mayor del doble en asiáticos que en caucásicos
Edad	Aumenta el riesgo
Sexo	Mayor riesgo en mujeres

Mecanismos de la agranulocitosis inducida por clozapina

La agranulocitosis inducida por clozapina es una reacción idiosincrática (tipo B) [10]. En la agranulocitosis, las células afectadas son los precursores de neutrófilos, junto con neutrófilos periféricos maduros, mientras que en la neutropenia, parecen ser solo los neutrófilos periféricos [11].

La fisiopatología de la agranulocitosis es poco conocida, aunque se ha sugerido que algunos metabolitos de clozapina pueden ser tóxicos para los neutrófilos y que también puede estar involucrado un mecanismo relacionado con el sistema inmunitario [12]. Su patogenia se basa, con mayor probabilidad, en mecanismos autoinmunes, en lugar de tóxicos [2].

Mecanismos tóxicos

El metabolito primario de la clozapina es la N-desmetilclozapina (NDMC). Se postula que su efecto es más toxico para las células precursoras mieloides que la misma clozapina y sus otros metabolitos [13]. NDMC puede acumularse y ocasionar neutropenia y agranulocitosis [11].

La formación de ion nitrenio es el resultado de la deshidrogenación del anillo piperazina de NDMC, N-óxido de clozapina o clozapina como tal. La clozapina tiene un alto potencial para someterse a la activación bioquímica del ion nitrenio, el cual se sintetiza principalmente por CYP3A4, CYP2D6 y el sistema mieloperoxidasa en los leucocitos [2]. El ion nitrenio químicamente reactivo es tóxico para los neutrófilos; *in vitro*, se demostró que acelera su apoptosis [11].

Los metabolitos de clozapina (NDMC y ion nitrenio) pueden causar apoptosis o perjudicar el crecimiento de los granulocitos. La formación de NDMC está relacionada con la actividad de las enzimas CYP1A2 y CYP3A4, mientras que el ion nitrenio es formado por la enzima monooxigenasa que contiene flavina (FM-O3) presente en los leucocitos. El reflujo gastroesofágico, uno de los eventos adveros más frecuentes con clozapina, suele ser tratado con inhibidores de la bomba de protones. La inducción de CYP1A2, especialmente por omeprazol y lansoprazol, puede aumentar la concentración sérica de NDMC que puede alcanzar niveles tóxicos [14].

Mecanismos inmunológicos

En casos de reexposición a clozapina después de neutropenia o agranulocitosis, donde hubo una recurrencia de toxicidad en la reexposición, el efecto se produjo más rápidamente que cuando se usó por primera vez. Una reacción inmunogénica ha sido propuesta como la base de la agranulocitosis, basada en la observación de que cuando los neutrófilos polimorfonucleares se exponen al suero de pacientes que desarrollaron agranulocitosis, resulta una lisis celular [11].

La teoría más actualizada es la de la respuesta mediada por el sistema inmunitario contra los neutrófilos haptenizados. Con métodos de diagnóstico simples se observó que pacientes con antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina tenían una mayor respuesta proliferativa de las células mononucleares de sangre periférica en contraste con los pacientes nuevos para clozapina y los tolerantes a clozapina cuando fueron estimulados con dosis terapéuticas del fármaco. Esto sugiere que el proceso basado en haptenos es fundamental para la patogénesis de estas discrasias sanguíneas [15] (Tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos tóxicos e inmunológicos de la agranulocitosis inducida por clozapina

Mecanismos tóxicos		Mecanismos inmunológicos
NDMC	Ion nitrenio	
Metabolito de la clozapina. En algunos casos puede acumularse y causar neutropenia y agranulocitosis [11].	Resultado de la deshidrogenación del anillo piperazina de la N-desmetilclozapina, el N-óxido de clozapina o la clozapina como tal [11].	En casos de reexposición, con recurrencia de toxicidad en la reexposición, el efecto se produjo más rápidamente. Cuando PMN se exponen al suero de pacientes que desarrollaron agranulocitosis resulta una lisis celular [11].
Su formación está relacionada con la actividad de las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 [14]	Su formación está relacionada con la enzima monooxigenasa que contiene flavina (FM-O3) presente en los leucocitos [14].	Respuesta mediada por el sistema inmunitario contra neutrófilos haptenizados [15].

Epidemiología de la agranulocitosis inducida por clozapina

Entre la leucopenia, la neutropenia y la agranulocitosis, esta última es la forma más grave e incluso fatal [3]. Probablemente, el estudio epidemiológico más representativo es el de Alvir et al. de 1993. Mostró que la incidencia de agranulocitosis después del tratamiento con clozapina durante un año fue del 0,8 % [9].

El período de mayor riesgo de trastornos hematológicos con clozapina es durante las primeras 18 semanas de tratamiento [11]. El aumento de la edad y el sexo femenino son los factores que se asocian con un mayor riesgo de agranulocitosis con clozapina [9].

En el 2018, Myles et al. presentaron un metaanálisis sobre estudios que, hasta enero del 2018, reportaron neutropenia, granulocitopenia o agranulocitosis [16]. Para neutropenia o granulocitopenia consideraron un recuento de neutrófilos <1500/uL, para agranulocitosis un recuento de neutrófilos de <500/uL. Se incluyeron un total de 108 estudios. Este metaanálisis reporta datos de más de 450 000 personas, recopilados durante cuatro décadas, e indica que el 3,8 % de las personas expuestas a la clozapina desarrollarán neutropenia (ANC <1500) y el 0,9 % desarrollarán una neutropenia grave (ANC <500). La incidencia de muerte relacionada con la neutropenia después de la prescripción de clozapina fue del 0,013 %. La tasa de letalidad de la neutropenia grave fue del 2,1 %. La incidencia máxima de neutropenia grave se produjo al cabo de un mes de exposición y disminuyó a niveles insignificantes después de un año de tratamiento [16].

Después del metaanálisis de Myles et al.[16], se identificaron cuatro estudios publicados hasta el primer trimestre de 2019, los cuales reportan incidencias (Tabla 3).

Inada et al. analizaron los datos registrados en Japón desde julio de 2009 hasta enero de 2016 (N = 3780 pacientes). Encontraron una incidencia de neutropenia y leucocitosis del 5,4 %. La incidencia de agranulocitosis no se pudo evaluar, pues se buscó prevenirla descontinuando el fármaco en quienes desarrollaron leucopenia/neutropenia [17].

Steinauer et al., en población infantil y adolescente, encontraron una incidencia de neutropenia del 3,7 %. En la cohorte evaluada, el 95 % de pacientes que ingresaron a hospitalización psiquiátrica aguda con tratamiento de clozapina, o que durante la estancia en el hospital empezaron a tomarla, fueron dados de alta y continuaron con el medicamento. Las guías pediátricas recomiendan clozapina para la esquizofrenia refractaria [18].

Tunsirimas et al. estudiaron a pacientes tailandeses con esquizofrenia tratados con clozapina y la tasa de eventos adversos hematológicos monitorizados en la práctica clínica. Los resultados no mostraron casos de agranulocitosis, pero encontraron una incidencia de leucocitosis del 3,1 % [19].

Law y Croucher realizaron un análisis retrospectivo de series de casos observacionales en adultos mayores. Encontraron una incidencia conjunta de agranulocitosis y neutropenia del 6,58 %. Concluyeron que clozapina podría usarse de manera segura y eficaz a dosis bajas en este grupo poblacional [20].

Tabla 3. Estudios publicados desde febrero 2018 hasta marzo 2019 que reportan incidencia de agranulocitosis, neutropenia o leucocitosis, o ambas

Estudios que reportan incidencia de agranulocitosis, neutropenia o leucocitosis, o ambas (febrero 2018 - marzo 2019)							
Autor	**Año (mes) pub.**	**País**	**Tipo de estudio**	**N**	**Incidencia**		
					Agranulocitosis	Neutropenia	Leucocitosis
Inada et al. [17]	2018 (Agosto)	Japón	Retrospectivo	3780	—	206 (5,4 %)	—
Steinauer et al. [18]	2018 (Noviembre)	Estados Unidos y Australia	Retrospectivo, multicéntrico	82	—	3 (3,7 %)	—
Tunsirimas et al. [19]	2019 (Marzo)	Tailandia	Revisión retrospectiva	641	0 (0,0 %)	—	20 (3,1 %)
Law y Croucher [20]	2019 (Marzo)	Nueva Zelanda	Análisis retrospectivo de series de casos observacionales	167	11 (6,58 %)	—	—

Adicionalmente, en el 2018 Hollingworth et al. publicaron un estudio que, si bien no buscó la incidencia de alguna discrasia sanguínea, analizó las tasas informadas de eventos adversos cardiacos y hematológicos con clozapina en Australia. Examinaron todos los eventos adversos de clozapina reportados desde 1993 hasta 2014. Se reportaron 8561 eventos adversos: neutropenia (13,7 %), miocarditis (9,3 %) y miocardiopatía (3,8 %). Hubo cinco, trece y dos muertes reportadas por neutropenia, miocarditis y cardiomiopatía, respectivamente [21].

En el 2019, Li et al. publicaron un metaanálisis que examinó la prevalencia de agranulocitosis y muerte relacionada en pacientes tratados con clozapina. Se incluyó 36 estudios con 260 948 pacientes tratados con clozapina publicados entre 1984 y 2018. La prevalencia de agranulocitosis y muerte causada por agranulocitosis fue del 0,4 % y del 0,05 %, respectivamente. Por tanto, la prevalencia de agranulocitosis inducida por clozapina es baja y la muerte relacionada con la agranulocitosis parece ser rara [22].

Farmacogenética y agranulocitosis inducida por clozapina

La farmacogenética y la farmacogenómica buscan aprovechar la tecnología de secuenciación del ADN para cumplir las expectativas de la medicina personalizada y la predicción de la respuesta farmacológica. Los antipsicóticos son el pilar del tratamiento para la esquizofrenia, pero se sabe que hay grandes diferencias interindividuales en la respuesta clínica y los eventos adversos [12]. La etiología de la agranulocitosis inducida por clozapina aún no está del todo clara, pero se cree que es un rasgo hereditario [23].

Recientemente, se publicó una revisión de los estudios genéticos sobre agranulocitosis inducida por clozapina existentes hasta el 2017. Un hallazgo recurrente es la participación del locus del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés). Se concluyó que, lo más probable, es que esta agranulocitosis sea un rasgo poligénico y complejo, lo que podría dificultar los esfuerzos para el desarrollo de una prueba de predicción genética con relevancia clínica. En ese sentido, para cumplir este objetivo y lograr descifrar la arquitectura genética de la agranulocitosis, será necesario aplicar estándares más rigurosos de fenotipificación, así como realizar otros estudios con mayores muestras poblacionales [24].

Existe evidencia que indica que los HLAs desempeñan un papel en la agranulocitosis; sin embargo, hay cierta discordancia respecto a la susceptibilidad genética a la agranulocitosis inducida por clozapina. Los judíos ashkenazis parecen presentar una mayor prevalencia, y la tipificación del HLA indicó que el haplotipo HLA-B38, DR4, DQw3 puede conferir este aumento de la susceptibilidad. Pero otros estudios encontraron asociación entre la susceptibilidad genética codificada por HLA con la agranulocitosis inducida por clozapina, tanto en pacientes judíos como no judíos incluyendo americanos nativos [11].

La respuesta clínica y la aparición de eventos adversos varían entre los pacientes que reciben clozapina, con factores genéticos y no genéticos que contribuyen potencialmente a las variabilidades individuales. A la fecha, los estudios farmacogenéticos que evalúan, en primer lugar, la eficacia o respuesta clínica a clozapina se han centrado en las variaciones en los genes relacionados con la farmacocinética o metabolismo de clozapina (a nivel de la familia de enzimas del citocromo P450 y CYP) y los genes relacionados con su farmacodinamia (a nivel de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos). En segundo lugar, los estudios farmacogenéticos que evalúan

la seguridad relacionada a la agranulocitosis se enfocan en las variantes genéticas en los genes dentro de la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o, más específicamente, en los genes del HLA [23].

En suma, numerosos estudios bien diseñados han demostrado una asociación potencial de la agranulocitosis inducida por clozapina con ciertos haplotipos HLA (HLA-B38, DR4, DQw3, DQB1) lo que refuerza la hipótesis de una fisiopatología mediada inmunológicamente [15].

Reexposición a clozapina

La reexposición a clozapina es una opción razonable después del regreso a la línea base para pacientes que hayan desarrollado neutropenia y síndrome neuroléptico maligno, pero no después de agranulocitosis o miocarditis [25].

La descontinuación de clozapina, sin opción a reexposición, está indicada para eventos adversos graves como agranulocitosis o miocarditis [26]. Sin embargo, la elección de la reexposición debe evaluarse caso por caso y solo después de considerar los beneficios y riesgos. Mayormente, el consejo clínico de la reexposición surge de la ineficiencia de otros antipsicóticos. Los pacientes o los familiares deben dar su consentimiento. La reexposición debe realizarse en el medio hospitalario, con monitoreo hematológico quincenal y luego de la opinión de un especialista en hematología [27].

Se conocen tres mecanismos de reexposición: simple, con litio y con factores estimuladores de colonias de granulocitos [27] (Tabla 4).

Reexposición simple

Consiste en readministrar el fármaco luego de que el paciente se ha recuperado del evento adverso. En Reino Unido e Irlanda, por ejemplo, esta reexposición es considerada un procedimiento *off-label*. Procede cuando se considera que la neutropenia o la leucopenia no están relacionadas con la clozapina, o en los casos de neutropenia o leucopenia leve. Los pacientes que han experimentado agranulocitosis no se consideran candidatos para esta reexposición [10].

Manu et al. revisaron el resultado de la reexposición a clozapina después de eventos adversos severos. En total, 138 pacientes fueron sometidos a la reexposición a clozapina después de neutropenia (n=112), agranulocitosis (n=15), síndrome neuroléptico maligno (SNM) (n=5), miocarditis (n=4), pericarditis (n=1) y lupus eritematoso (n=1).

La reexposición a clozapina fue exitosa en 78 de 112 pacientes (69,6 %) después de neutropenia, en 3 de 15 (20 %) después de agranulocitosis, en el 100 % (5 casos) después del SNM, en 3 de 4 (75 %) después de miocarditis, en el único paciente con pericarditis y no tuvo éxito en el caso con lupus inducido por clozapina. Ninguno de los pacientes sometidos a la reexposición murió. En conclusión, se puede considerar una reexposición cuidadosa después de la neutropenia y el SNM, pero no después de agranulocitosis y miocarditis [28].

Reexposición con litio

El litio promueve la liberación de granulocitos de reserva de la médula ósea, regula al alza los factores estimulantes de la granulopoyesis y redistribuye los neutrófilos marginados [25]. Por lo tanto, causa un aumento en los recuentos de leucocitos, por el aumento en la producción de granulocitos. Las elevaciones de leucocitos se producen en casi todos los pacientes hematológicamente normales a los que se les ha prescrito litio [11].

Reexposición con factores estimulantes de colonias de granulocitos

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) estimulan la proliferación y diferenciación de las células precursoras mieloides en la médula ósea y mejoran la función de los neutrófilos maduros. Se pueden utilizar para acortar el tiempo de recuperación después de la agranulocitosis y la neutropenia [25].

En promedio, la agranulocitosis causada por clozapina dura entre 12 y 20 días. El tratamiento con G-CSF parece acelerar el proceso de recuperación y acortar este período en, aproximadamente, la mitad del tiempo. Estos agentes generalmente se suspenden después de la recuperación del recuento leucocitario [11].

Myles et al. realizaron una revisión sistemática, identificaron un total de 17 artículos sobre este tipo de reexposición. En total, el 76 % de los casos pudieron continuar con clozapina durante un seguimiento promedio de 12 meses. Los casos de coprescripción de litio tuvieron menores tasas de éxito de la reexposición (60 %), en comparación con los que no recibieron prescripción de litio (81 %). El G-CSF más comúnmente usado fue filgrastim [29].

Los hallazgos de la revisión sistemática de Lally et al. sugieren que los G-CSF a veces pueden usarse de manera segura para brindar soporte al mantenimiento de los recuentos normales de neutrófilos y el uso de clozapina después de la neutropenia. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos para determinar la seguridad de este mecanismo, porque si la agranulocitosis se produce por clozapina mientras es soportada por G-CSF, no existe una terapia de rescate alternativa para promover la granulopoyesis. Setenta y cinco por ciento de los casos pudieron continuar con clozapina gracias al uso de G-CSF [30].

Tabla 4. Modalidades de reexposición a clozapina

Modalidades de reexposición a clozapina	
Reexposición simple	Readministración del fármaco luego de recuperación del evento adverso [10]. Útil solo en casos de neutropenia o leucopenia leves o no asociadas a clozapina. Agranulocitosis no es candidata para esta reexposición [10].
Reexposición con litio	Promueve liberación de granulocitos de reserva de la médula [25]. Aumenta recuento de leucocitos/granulocitos [11]. Útil para aumentar recuento de leucocitos en neutropenia [11].
Reexposición con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)	Estimulan proliferación y diferenciación de células precursoras mieloides [25]. Filgrastim: estrategia más común [29]. Acorta tiempo de recuperación después de agranulocitosis y neutropenia [25].

Farmacovigilancia y seguridad del paciente

Los pacientes tratados con clozapina pueden presentar eventos adversos potencialmente fatales por lo que se requiere una estrecha vigilancia. Todos los profesionales de la salud que manejan a estos pacientes deberían formar parte del servicio de farmacovigilancia o monitoreo de los eventos adversos de clozapina. Este monitoreo ayuda a prevenir resultados fatales[31]. Debido al riesgo de agranulocitosis, clozapina está disponible solo a través de una distribución restringida, con un monitoreo sistematizado y obligatorio para el recuento absoluto de neutrófilos [32]. Las normativas sobre tal monitoreo difieren entre los países. Los mecanismos en EE. UU. son los más tolerantes en cuanto a los umbrales de los valores sanguíneos. Esto brinda la oportunidad de retomar el medicamento después del episodio de agranulocitosis [2].

En otros países, como Argentina, existen sistemas específicos para el monitoreo continuo por parte de las empresas farmacéuticas que comercializan clozapina, de los valores hematológicos de estos pacientes. En Japón, la clozapina se prescribe solo en instituciones aprobadas bajo el registro denominado Servicio de Monitoreo de Pacientes de Clozapina [33]. En el Reino Unido, el recuento leucocitario se controla semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento, quincenalmente de la semana 18 a la 52, y mensualmente a partir de entonces. En EE. UU. la frecuencia es más estricta, el monitoreo es semanal durante todo el tratamiento [3].

Si bien por un lado clozapina es eficaz y por el otro conlleva el riesgo de eventos adversos severos, un conocimiento adecuado del fármaco, la vigilancia clínica y la intervención rápida pueden reducir drásticamente la morbimortalidad relacionada con su uso [34].

En conclusión, la evidencia actual muestra que clozapina es el antipsicótico más efectivo, pero se reserva para las personas con esquizofrenia que no han respondido adecuadamente a otros dos antipsicóticos. El motivo, fundamentalmente, es el riesgo de presentar eventos adversos que si bien es cierto son infrecuentes, su aparición puede revestir severidad como la agranulocitosis inducida por clozapina. Se conoce que la incidencia de este evento adverso es 0,8 %, el riesgo aumenta con la edad y en mujeres. La fisiopatología se explica por mecanismos tóxicos e inmunogénicos, asimismo, existe la posibilidad de que el paciente que haya presentado agranulocitosis retome el tratamiento con clozapina, sea mediante una reexposición simple, con litio o con factores estimuladores de colonias de granulocitos. Clozapina solo debe distribuirse de manera controlada, con un registro detallado de los pacientes y el monitoreo hematológico correspondiente.

Contribuciones de los autores: El autor Julio Luque participó en la búsqueda bibliográfica, organización de la información, redacción del artículo y conclusiones; y el Dr. Teodoro Oscanoa participó en la revisión de la bibliografía, organización de la información, redacción del artículo, revisión de la redacción y conclusiones.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. Molecules. 2018; 23(8).
2. Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/

granulocytopenia: mechanisms and monitoring. Curr Opin Hematol. 2018; 25(1): 22-8.
3. Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. CNS Drugs. 1997; 7(2): 139-58.
4. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. Ther Adv Drug Saf. 2018; 9(5): 237-56.
5. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. Arch Womens Ment Health. 2017; 20(1): 1-9.
6. Mukku SSR, Sivakumar PT, Varghese M. Clozapine use in geriatric patients- Challenges. Asian J Psychiatry. 2018; 33: 63-7.
7. Bishara D, Taylor D. Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. Drugs Aging. 2014; 31(1): 11-20.
8. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007; 21(11): 911-36.
9. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993; 329(3): 162-7.
10. Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. Br J Psychiatry. 2006; 188: 255-63.
11. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. CNS Drugs. 2007; 21(1): 25-35.
12. Zhang J-P, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9(2): 183-91.
13. Combs MD, Perry PJ, Bever KA. N-desmethylclozapine, an insensitive marker of clozapine-induced agranulocytosis and granulocytopenia. Pharmacotherapy. 1997; 17(6): 1300-4.
14. Wiciński M, Węclewicz MM, Miętkiewicz M, Malinowski B, Grześk E, Klonowska J. Potential mechanisms of hematological adverse drug reactions in patients receiving clozapine in combination with proton pump inhibitors. J Psychiatr Pract. 2017; 23(2): 114-20.
15. Regen F, Herzog I, Hahn E, Ruehl C, Le Bret N, Dettling M, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific in-vitro approach. Toxicol Appl Pharmacol. 2017; 316: 10-6.
16. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. Acta Psychiatr Scand. 2018; 138(2): 101-9.
17. Inada K, Oshibuchi H, Ishigooka J, Nishimura K. Analysis of clozapine use and safety by using comprehensive national data from the japanese clozapine patient monitoring service. J Clin Psychopharmacol. 2018; 38(4): 302-6.
18. Steinauer LM, Leung JG, Burkey BW, McGrane IR, Letts V, Goren JL, et al. A retrospective multicenter evaluation of clozapine use in pediatric patients admitted for acute psychiatric hospitalization. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018; 28(9): 615-9.
19. Tunsirimas N, Pariwatcharakul P, Choovanichvong S, Ratta-Apha W. Clozapine-induced agranulocytosis and leukopenia: incidence, associated factors, and rate of hematologic adverse-effects monitoring in psychiatric out-patient services in Thailand. Asian J Psychiatry. 2019; 41: 13-6.
20. Law A, Croucher M. Prescribing trends and safety of clozapine in an older persons mental health population. Int Psychogeriatr. 2019; 1-7.
21. Hollingworth SA, Winckel K, Saiepour N, Wheeler AJ, Myles N, Siskind D. Clozapine-related neutropenia, myocarditis and cardiomyopathy adverse event reports in Australia 1993-2014. Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(7): 1915-21.
22. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. Psychol Med. 2019; 1-12.
23. Numata S, Umehara H, Ohmori T, Hashimoto R. Clozapine pharmacogenetic studies in schizophrenia: efficacy and agranulocytosis. Front Pharmacol. 2018; 9: 1049.
24. De With SAJ, Pulit SL, Staal WG, Kahn RS, Ophoff RA. More than 25 years of genetic studies of clozapine-induced agranulocytosis. Pharmacogenomics J. 2017; 17(4): 304-11.
25. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine rechallenge after major adverse effects: clinical guidelines based on 259 acses. Am J Ther. 2018; 25(2): e218-23.
26. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided?. J Clin Psychiatry. 2013; 74(6): 603-13.
27. Simon L, Cazard F. Clozapine rechallenge after neutropenia in resistant schizophrenia: a review. Encephale. 2016; 42(4): 346-53.
28. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. Schizophr Res. 2012; 134(2-3): 180-6.
29. Myles N, Myles H, Clark SR, Bird R, Siskind D. Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: a systematic review of the literature and clinical recommendations. Aust N Z J Psychiatry. 2017; 51(10): 980-9.
30. Lally J, Malik S, Krivoy A, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor in clozapine rechallenge: a systematic review. J Clin Psychopharmacol. 2017; 37(5): 600-4.
31. Winckel K, Siskind D. Clozapine in primary care. Aust Prescr. 2017; 40(6): 231-6.
32. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2016; 10(3): 163-77.
33. Inada K, Ishigooka J, Niho R. Clozapine. Jpn J Clin Med. 2013; 71(4): 678-83.
34. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, et al. Rare and very rare adverse effects of clozapine. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: 1995-2003.

Correspondencia:
Julio César Luque Espino
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, La Molina. Lima, Perú.
Teléfono: 3652300
Correo electrónico: jluquee@usmp.pe

Recibido: 28 de mayo de 2019.
Evaluado: 06 de julio de 2019.
Aprobado: 01 de agosto 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
Julio César Luque Espino https://orcid.org/0000-0001-8868-2883
Teodoro Julio Oscanoa Espinoza https://orcid.org/0000-0001-9379-4767

Persistencia bacteriana: un fenotipo celular de importancia clínica en infecciones crónicas y recurrentes

Danny-Omar Suclupe-Campos [1,a]; Franklin-Rómulo Aguilar-Gamboa* [2,a]

RESUMEN

Los persistentes bacterianos son variantes transitorias de una población genéticamente homogénea, generada por exposición al estrés, como el que ocurre durante el tratamiento antibiótico. Es un fenómeno epigenético o un fenotipo no heredado, que puede ser llamado primera línea de defensa antes de que se adquiera la resistencia antimicrobiana. A pesar de su descubrimiento hace más de 70 años, su definición, mecanismos de formación, clasificación y morfologías adoptadas de implicancia clínica son temas de investigación actual. En el presente estudio se describe la relación de persistentes con infecciones crónicas y formación de biopelículas como factores importantes en la recaída, recidivas y mayor virulencia en las infecciones. Así mismo, se hace una revisión breve de los diversos mecanismos implicados en la persistencia bacteriana y su eliminación ineficaz por tolerancia antibiótica para terminar con la presentación de posibles estrategias de tratamiento. En conjunto, se cree que la persistencia impone una carga significativa de atención en salud pública, que se estima, provocará hasta 10 millones de víctimas al año para el 2050. Una mejor comprensión de este fenotipo es fundamental en la lucha contra las bacterias patógenas con la finalidad de obtener una mejor perspectiva en las terapias futuras.

Palabras clave: Sistemas toxina-antitoxina; Biopelículas; Farmacorresistencia bacteriana (Fuente: DeCS BIREME).

Bacterial persistence: a cellular phenotype of clinical significance in chronic and recurrent infections

ABSTRACT

Persistent bacteria are the transient variants of a genetically homogeneous population generated by exposure to stress as in antibiotic treatment. They are an epigenetic phenomenon or a non-inherited phenotype, which may be considered as the first line of defense before developing antimicrobial resistance. Despite their discovery more than 70 years ago, their definition, mechanisms of formation, classification and morphologies of clinical implication are still current research topics. In the present research, we describe the relationship between chronic persistent infections and the formation of biofilms as important factors in recurrences, relapses and greater virulence in infections. Likewise, a brief review of the various mechanisms involved in bacterial persistence, their ineffective elimination due to antibiotic tolerance and possible treatment strategies is provided. Overall, it is believed that persistence poses a significant burden of public health care. It is estimated that up to 10 million people will be yearly affected by 2050. Thus, a better comprehension of this bacterial phenotype is essential to fight against pathogenic bacteria and improve therapeutic results in the future.

Keywords: Toxin-antitoxin systems; Biofilms; Drug resistance, bacterial (Source: MeSH NLM).

1 Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Laboratorio de Microbiología. Lambayeque, Perú.
2 Hospital Regional Lambayeque, Dirección de Investigación, Laboratorio de Inmunología y virología. Chiclayo, Perú.
a Microbiólogo.
* Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

Los persistentes o células persistentes bacterianas son variantes transitorias de una población genéticamente homogénea, que pueden sobrevivir a la exposición de estrés, como el tratamiento antibiótico, y generan latencia celular [1]. En contraste con la resistencia causada por mutaciones genéticas, la tolerancia a los antibióticos por los persistentes se produce por la varianza fenotípica del tipo salvaje.

La reinoculación (crecimiento) de células persistentes regenera la población sensible original [2,3], por lo que los persistentes son considerados variantes fenotípicas pero no mutantes [4] o productos de un fenómeno epigenético no heredado [5-8] (Figura 1). Este fenotipo fue descrito por primera vez en 1942 por Hobby et al. cuando encontraron que el 1 % de *Staphylococcus aureus* sobrevivió al tratamiento con penicilina [9]. En 1944, Joseph Bigger observó los mismos resultados en infecciones estafilocócicas tratadas con penicilina y acuñó el término "persistentes" para denominar a estas células tolerantes [10-12]. Chain y Duthie, en 1945, aseguraron que la penicilina no mataba por completo a *Staphylococcus spp*. hasta que se usaron tratamientos más largos, y que las células de fase estacionaria (es decir, células que no proliferaban) eran casi completamente insensibles a la penicilina[13]. En los años siguientes, el tema de persistencia fue rápidamente olvidado y se tomó mayor interés a la relación entre resistencia bacteriana y el descubrimiento de nuevos antibióticos (era dorada, desde 1940 a 1960). Las observaciones de persistentes fueron ignoradas debido a la dificultad de aislarlos, su naturaleza transitoria, su baja cuantía y similitud con el tipo de célula viable pero no cultivable [14]. Sin embargo, con el descubrimiento y selección de mutantes de alta persistencia a la ampicilina en *Escherichia coli* realizado por Harris Moyed en 1980, y con ayuda de estudios moleculares, se llegó a comprender mejor este fenómeno que, desde entonces, se ha observado en muchas especies bacterianas [1,15,16].

Una población bacteriana inicialmente está formada por células sensibles a los antibióticos (color rojo) las cuales pueden ser erradicadas después de la terapia antibiótica y solo las que adquirieron resistencia volverían a crecer, de modo que la nueva población estaría formada únicamente por células resistentes (color negro) como resultado de la selección de subpoblaciones que han adquirido genes de resistencia o que ya los poseían. La misma población bacteriana puede contener también células persistentes (color azul) originadas después del tratamiento antibiótico por un cambio de fenotipo sensible a fenotipo tolerante y que, al volver a crecer sin ninguna exposición al estrés, exhibirían el mismo patrón de sensibilidad que la población original (Figura 1).

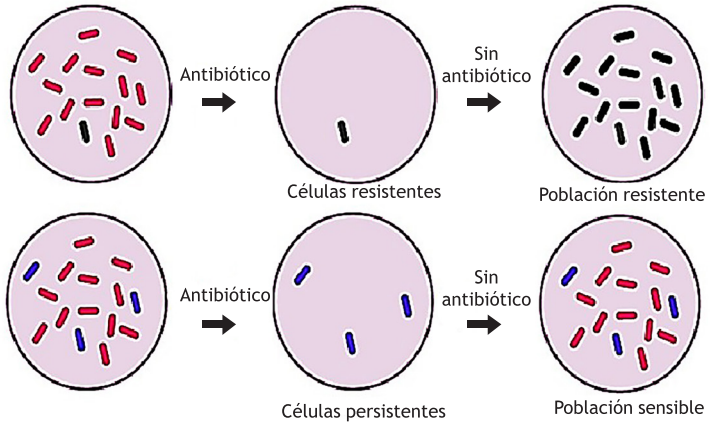


Figura 1. Comparación entre resistencia y persistencia. Modificado a partir del artículo Role of persister cells in chronic infections: Clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. (M. Fauvart, V. N. De Groote, J. Michiels, Journal of Medical Microbiology. 2011; 60:699–709)

La presencia de persistentes puede ser causa importante de infecciones bacterianas crónicas [17], lo que da lugar a la recalcitrancia, que se ha relacionado con un aumento en el riesgo de aparición de resistencia a los antibióticos durante el tratamiento [3]. Claramente, la persistencia debe ser una causa de preocupación global, ya que agrava la perspectiva de la actual crisis antibiótica, que se estima provocará hasta 10 millones de víctimas al año para el 2050 [18,19]. Los estudios de persistencia bacteriana tienen similitudes en términos de mecanismos, tratamiento, tanto en animales, parásitos, hongos, virus, células tumorales, por lo que los nuevos fármacos y vacunas son críticos para mejorar el

tratamiento [20]. A pesar de su descubrimiento hace más de 70 años, los mecanismos de persistencia bacteriana son complejos y poco conocidos. Estudios recientes han identificado una serie de genes y vías que intervienen en la formación de persistentes (Figura 2). Estas incluyen módulos toxina-antitoxina (TA), respuesta estricta por (p) ppGpp, reparación o protección del ADN (respuesta SOS), metabolismo reducido del fosfato, estrés celular, limitación de nutrientes, producción de energía alternativa, inhibición en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, degradación de proteínas, transportadores/sistemas de eflujo, reguladores transcripcionales. Tensiones más generales, como pH extremo, choque térmico, radiación, defensa antioxidante, fagos, las biopelículas y macrófagos, también se han asociado a la formación de persistentes [3,4,11,20-26].

La resistencia bacteriana implica una serie de cambios genéticos heredados (genes de resistencia, plásmidos) mecanismos enzimáticos (enzima alteradoras, degradadoras), cambios estructurales y funcionales (impermeabilidad, bombas de eflujo), alteraciones de sitio diana, que hacen ineficiente la terapia antibiótica. En contraste, la persistencia bacteriana implica una variación fenotípica no heredada, que se presenta en genes y mecanismos (respuesta SOS, sistemas TA, detección de *quorum*, respuesta estricta (p)ppGpp, metabolismo reducido del ATP, bombas de eflujo, formación de *biofilms*) que se activan en respuesta a una gran variedad de tensiones ambientales de estrés y permiten su adaptación y supervivencia (Figura 2).

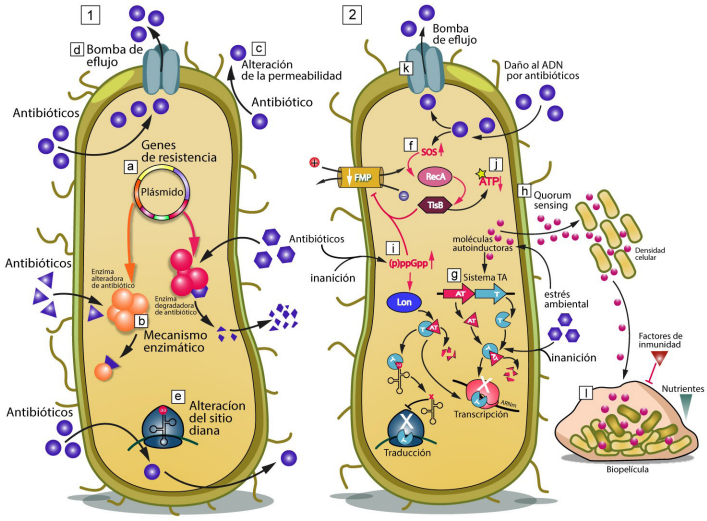


Figura 2. Diferencias entre resistencia y persistencia bacteriana, modificado a partir de los artículos Metabolic aspects of bacterial persisters. (Prax M, Bertram R, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2014; 4(10):1–6), Tolerant, growing cells from nutrient shifts are not persister cells. (Kim J-S, Wood TK, MBio. 2017; 8(2)), Molecular mechanisms underlying bacterial persisters. (Maisonneuve E, Gerdes K, Cell. 2014; 157(3):539–48)

1.¿Qué es persistencia bacteriana?

La persistencia bacteriana es un conjunto grande y heterogéneo de fenómenos fisiológicos que ocurre en una subpoblación pequeña de células bacterianas salvajes llamadas células persistentes o persistentes bacterianos [27-30]. Estas células se forman en respuesta a una gran variedad de tensiones ambientales de estrés (como la limitación de nutrientes o exposición al daño por antibióticos), se adaptan con éxito al cambio ambiental [3], se vuelven tolerantes y expresan un rango epigenético no heredado (inmutable) a su progenie [6], rasgo que las diferencia de la resistencia antimicrobiana, en la que sí existe una verdadera mutación (Figura 2). La aparición de estas células es espontánea y ocurre en alguna parte del ciclo celular como variantes fenotípicas raras de tipo salvaje [31], fenotipo de resistencia, subpoblación tolerante [2,7,29,32] o denominadas por algunos autores como células multirresistentes a los medicamentos [33-34], que pueden tener una morfología indistinguible a las células susceptibles a los antibióticos (fenotipo salvaje) [27]. Estas células se caracterizan por tener un estado metabólico latente o quiescente (metabolismo reducido), con funciones deprimidas o carecer de ellas (transcripción, traducción, bajo niveles de producción de energía ATP y fuerza motriz protónica (Figura 2) [28,33,35-37].

La latencia es una característica primordial en los persistentes, y se define como el estado que implica el cierre metabólico reversible (metabolismo inactivo) que permite a las células escapar de la acción letal de los antibióticos [37], donde muchos sitios diana están inactivos, lo que explica la ineficacia de estos últimos. Sin embargo, el concepto de que los persistentes son bacterias latentes no replicantes suele generar conflictos y es tema aún de debate, y ha sido cuestionado

en los últimos años por varios estudios [23] que definen persistencia como un fenómeno mucho más complejo en términos de latencia [31], donde en lugar de una aparente falta de crecimiento (metabolismo inactivo) en persistentes, estos sí presentarían actividad metabólica activa, que se manifiesta en la sobreexpresión y aumento en la actividad de las bombas de eflujo para las drogas (Figura 2) [20,38,39], capacidad de replicación y una aparente estabilidad de su población como resultado de un equilibrio dinámico entre muerte y replicación bacteriana, lo que hace mucho más compleja la definición de persistencia que se asocia a múltiples fenómenos metabólicos adicionales, lo que la aleja de ser un simple sinónimo de latencia [23,25].

1.1 Modelos de clasificación

Los persistentes bacterianos pueden clasificarse en dos grupos, tipo I y tipo II. Los persistentes de tipo I se forman después de la fase estacionaria, en respuesta a desencadenantes externos como la falta de nutrientes, y no pueden volver al fenotipo normal sensible; tienen una frecuencia de 1 % en biopelículas bacterianas y cultivos de fase estacionaria [28]. Los persistentes de tipo II son de crecimiento lento, se forman durante la fase exponencial (con una frecuencia de 0,0001 a 0,001 %) [28] y se cree que derivan de fluctuaciones aleatorias en el ruido transcripcional y traslacional por un cambio de fenotipo sin intervención de desencadenantes externos y pueden retomar el fenotipo normal [11,21]. Aunque los tipos I y II resultan útiles para la clasificación, vale la pena señalar que este fenotipo es mucho más heterogéneo. Los persistentes pueden adoptar diferentes tamaños y formas, desde una morfología regular o alterada (cocoide, granular, filamentosa) hasta morfologías atípicas, pleomórficas o deficientes de pared celular como las formas L [40,41] generadas como parte del ciclo de vida de las bacterias estresadas y que han sido implicadas en infecciones persistentes por *biofilms* [20].

1.2 Mecanismos implicados en la formación de persistentes

Persistencia bacteriana mediante módulos toxina-antitoxina (TA)

Los módulos toxina-antitoxina (TA) son los principales modelos de persistencia bacteriana estudiados, sobre todo en bacterias gramnegativas [17], se conoce muy poco sobre la formación de persistentes mediante este modelo en grampositivos. Su función en las bacterias no se conoce con precisión, se ha sugerido que el sistema activa la muerte celular programada en respuesta al estrés, inanición, daño al ADN y exposición a los antibióticos. Por otro lado, se plantea que actúa como inhibidor de la síntesis de macromoléculas esenciales lo que genera latencia celular reversible al crecimiento [9,30]. Los módulos TA están muy sobreexpresados en las células persistentes en comparación con el resto de la población [8]. Por ejemplo, *Escherichia coli* K-12 contiene al menos 36 módulos TA [42] y el genoma de *Mycobacterium tuberculosis* contiene 88 módulos [43], más que cualquier otro patógeno humano [44].

Típicamente, están constituidos por dos genes expresados como un operón, codificados por genomas y plásmidos bacterianos [7,16]; uno de los genes codifica una toxina estable (siempre una proteína) que interrumpe un proceso celular esencial, como la replicación, transcripción, traducción; y el otro gen codifica una antitoxina lábil (ya sea ARN o una proteína inestable), que neutraliza la toxina y también actúa como un autorregulador de su expresión (Figura 2) [12].

Estos sistemas se han encontrado en bacterias como *E. coli* que posee el gen HipA (un factor de persistencia crítico) que detiene la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que inhibe el crecimiento en un 90 % de las células [28] y que es normalmente neutralizado por el gen HipB, un represor

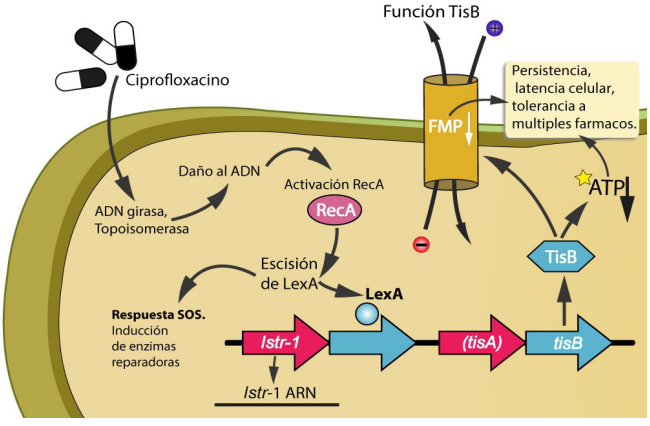


Figura 3. Modelo de formación de persistentes por daño en el ADN. Modificado a partir del artículo Persister Cells and the Paradox of Chronic Infections. (Lewis K, Microbe. 2010; 5(10):429–37)

de la transcripción del gen HipA [15,45,46]. Recientemente, se descubrió que bacterias como *Bartonella schoenbuchensis*, *Yersinia enterocolitica* y *Pseudomonas aeruginosa* producen toxinas cíclicas de AMP(Fic) que bloquean la actividad de la topoisomerasa IV y la ADN-girasa (que regulan el anudamiento, filamentación y concatenación del cromosoma bacteriano), y logran detener el crecimiento [47]. También se encontró que los módulos toxina-antitoxina tipo II estaban regulados positivamente durante la infección de macrófagos por *Salmonella typhimurium*, y que la eliminación de estos conducía a una disminución significativa en los niveles de formación de persistencia inducida por el estrés oxidativo dentro de los macrófagos [48].

Respuesta SOS y formación de persistentes

La respuesta SOS se desencadena por daño en el ADN y permite su reparación. Esta respuesta se puede considerar como un mecanismo importante de supervivencia bacteriana bajo condiciones de estrés. La respuesta SOS involucra genes que afectan los procesos celulares, como la recombinación y reparación del ADN, y también la patogénesis, la resistencia a los antimicrobianos y la producción de biopelículas [32]. Las proteínas que componen el sistema SOS incluyen un represor transcripcional llamado LexA y una proteína activadora de unión al ADN, RecA (Figura 3). Sin embargo, otras proteínas pueden estar involucradas. El sistema SOS contribuye a la reparación del ADN pero también induce el desarrollo de módulos TA [49]. Una de las principales toxinas responsable de la formación de persistentes en respuesta SOS, es la toxina TisB, un péptido hidrofóbico de 29 aminoácidos que se une a la membrana celular, interrumpe la fuerza motriz protónica, conduce a la disminución de los niveles de ATP y, como consecuencia, la inactivación celular (Figuras 2 y 3). Esta toxina está presente en el módulo TA de tipo I en *E. coli*, y se expresa en respuesta al daño causado en el ADN por antibióticos como el ciprofloxacino, que bloquea la actividad ligasa de la ADN girasa y topoisomerasa, para convertirlas en endonucleasas [12,34] que dañan al ADN, lo que induce la respuesta SOS que regula su reparación, y también causa la expresión de la toxina TisB a un nivel alto, lo que provoca una disminución en la fuerza motriz protónica y los niveles de ATP, y lleva a la célula a un estado persistente y tolerante a los antibióticos (Figura 3). Diversos estudios muestran que la administración por etapas de ciprofloxacino induce la formación de persistentes en una forma dependiente de TisAB, y que las células que producían la toxina son tolerantes a múltiples antibióticos. El descubrimiento de TisB, y su papel en la tolerancia antibiótica, abre una posibilidad intrigante de un vínculo más amplio entre otras respuestas de estrés y la formación de persistentes.

Detección de *quorum* y formación de persistentes

La detección de *quorum*, *quorum sensing* (QS) o red de comunicación bacteriana permite a las células modificar su comportamiento colectivo a través de pequeñas moléculas de señalización llamadas autoinductores (similares a las hormonas de los mamíferos) que favorecen la formación de células persistentes de acuerdo con los cambios en el entorno. Estas moléculas controlan procesos específicos como la formación de biopelículas (Figura 2), la expresión de genes que regulan virulencia, la producción de toxinas, la motilidad, la quimiotaxis, la competencia bacteriana (sistemas de secreción T3SS y T6SS), la bioluminiscencia, la producción de metabolitos secundarios, la transferencia de plásmidos y la esporulación, entre otros [32,50,51]. La detección de *quorum* es importante debido al aumento de persistentes al entrar a la fase estacionaria, y porque permite controlar la densidad celular [52,53]. El primer proceso fisiológico regulado por *quorum sensing* que se estudió fue la bioluminiscencia producida por dos bacterias marinas *Vibrio fischeri* y *Vibrio harveyi* , relacionada con el control de su densidad celular, que demuestra que la bioluminiscencia no es proporcional al aumento poblacional y que aumenta a medida que las bacterias entran a fase estacionaria [54]. La relación de *quorum sensing* como inductor de persistencia en grupos bacterianos en un principio era rechazada; sin embargo, estudios posteriores encontraron que las moléculas con capacidad de detectar el *quorum* (como la piocianina y la N-(3-oxododecanoil)-homoserina lactona (3-OC12-HSL) en *P. aeruginosa*), aumentan el número de persistentes en una población polimicrobiana sin afectar persistencia en otras especies como *E. coli* o *S. aureus* [5].

En *S. aureus*, el sistema Agr, un conjunto de cuatro genes (Agr A, B, C, D), produce oligopéptidos modificados que funcionan como autoinductores de detección de *quorum* con funciones muy específicas. Estas moléculas permiten que *S. aureus* exprese factores proteicos de adherencia y colonización de superficies cuando la densidad celular baja, asociado con la formación del fenotipo de persistencia mediante este sistema. Sin embargo, a elevadas concentraciones celulares (metabolismo activo) la síntesis de estos factores se reprime y la bacteria comienza a secretar sus factores de virulencia [24,32,50,55].

Otra molécula que detecta *quorum* en *P. aeruginosa* es la 2-amino acetofenona que también induce la formación de persistencia, muy probablemente, al cerrar la actividad de traducción [56]. La piocianina producida por *P. aeruginosa* muestra inducción de persistencia en otras especies, como *Acinetobacter baumannnii*, en entornos polimicrobianos naturales. El efecto del indol apoya esta hipótesis. El indol es un metabolito producido en fase estacionaria e interviene en diferentes procesos como estabilización de plásmidos, síntesis de biopelículas y formación de esporas, actúa como una molécula que detecta e induce persistencia en especies

como *E. coli* [57]. Dado que muchas bacterias producen indol, este mecanismo podría estar muy extendido. Esto se corrobora por el hecho de que *Salmonella typhimurium*, incapaz de producir indol por sí misma, puede interceptar la señal de *E. coli* y, posteriormente, utilizarla para aumentar los niveles de persistencia *in vivo*. Aunque hay diversos estudios que muestran que la persistencia inducida por la percepción del *quorum* es posible, todavía falta mucho por investigar en este contexto debido a la amplia complejidad del metabolismo bacteriano para apoyar esta hipótesis [11].

Papel de (p)ppGpp como regulador global y formador de persistentes

Las bacterias sintetizan (p)ppGpp (guanosina tetrafosfato y pentafosfato), llamadas moléculas reguladoras globales de alarma bacteriana "alarmone" [26], en respuesta estricta a una variedad de tensiones ambientales de estrés, como la limitación de nutrientes o el ataque antibiótico. Esto facilita la supervivencia, adaptación y formación de subpoblaciones bacterianas persistentes. Los (p)ppGpp son nucleótidos con gran influencia en la fisiología y metabolismo bacteriano, al regular directa o indirectamente muchos procesos celulares críticos, como la replicación, transcripción, traducción, división celular, formación de *biofilms*, motilidad, competencia, virulencia [58-61]. Su función de alarma frente a tensiones ambientales, como la limitación de nutrientes, hace que aumente sus niveles intracelulares y se encuentre muy relacionado con módulos TA en especies bacterianas patógenas como *E. coli*. Los (p)ppGpp activan la proteasa Lon en respuesta a la inanición, la que degrada a las proteínas antitoxinas, y las toxinas liberadas pueden escindir ARNm, lo que frena la transcripción y traducción e induce la detención del crecimiento (Figura 2) [23,39,62-64].

Pero también tiene función de regulador en la estructura y formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* cuando estas bacterias se encuentran frente a estrés antibiótico e inanición de nutrientes [26,65,66]. Los (p)ppGpp actúan, además, como reguladores estrictos en la detección de *quorum* (QS). Por ejemplo, en *Pseudomonas aeruginosa*, activan la transcripción del autoinductor detector de *quorum* N-(3-oxododecanoil)-homoserina lactona (3-OC12-HSL), y mejoran la adaptabilidad de las bacterias con la formación de biopelículas [67,68]. En *E. coli*, los (p) ppGpp aumentan la producción de indol en respuesta al estrés oxidativo y la exposición antibióticos, pero también actúan como inhibidores de la síntesis de peptidoglucano y fosfolípidos [30], que son algunas de las funciones principales que contribuyen en la persistencia bacteriana. No obstante, su acción como reguladores globales de diversos procesos en el metabolismo bacteriano, sigue siendo tema de investigaciones actuales.

2. Persistencia bacteriana e infecciones persistentes

Las formas persistentes dificultan el tratamiento de muchas enfermedades. Varios factores, del agente patógeno y del huésped, contribuyen al establecimiento y mantenimiento de estas infecciones, incluida la resistencia a los antibióticos e inmunosupresión [3]. Estas formas de persistencia también se pueden manifestar en pacientes inmunocompetentes, donde el patógeno se encuentra en sitios poco accesibles para los componentes del sistema inmune [69].

Una gran variedad de bacterias origina infecciones persistentes, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Chlamydia*, *Brucella*, *Borrelia*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* solo por indicar algunos grupos [23]. Las infecciones bacterianas asintomáticas persistentes (subclínicas) o sintomáticas, pueden tener lugar en diversos tejidos dentro del huésped, como el sistema inmunitario, el sistema nervioso central *(Treponema pallidum)*, donde causan meningitis *(Neisseria meningitidis)*, en macrófagos o granulomas *(Mycobacterium tuberculosis)*, en el estómago *(Helicobacter pylori)*, la vesícula biliar (*S. enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi) [70,71]. Las infecciones asintomáticas persistentes también pueden ser causadas por bacterias latentes de crecimiento detenido y se asocian con recaídas de infecciones sintomáticas agudas. Por ejemplo, el 10 % de las personas que están infectadas con *M. tuberculosis* latente luego de una infección aguda inicial, recaerán durante su vida. La fiebre tifoidea se repite en el 15 % de los pacientes después del tratamiento con antibióticos, y luego de una infección del tracto urinario (ITU) causada por *E. coli* uropatógena (UPEC), el 27 % de las mujeres sufrirá una recaída. Otras infecciones bacterianas, incluida la amigdalitis estreptocócica, tienden a reaparecer después del tratamiento con antibióticos y es probable que tengan un período de latencia en el huésped [3].

3. Biopelícula y estado persistente

Una biopelícula es una población de células que crece en una superficie encerrada por una matriz extracelular de sustancias mucoides (exopolisacáridos, mucoproteínas, lípidos e, incluso, ADN extracelular, etc.) difíciles de erradicar y fuente de infecciones recalcitrantes [1,3,72-74] que causan una mortalidad aproximada de 100 mil personas al año con un costo de 28 a 54 mil millones de dólares en los Estados Unidos [75]. Las biopelículas se forman en dispositivos médicos permanentes o dentro de los tejidos y son responsables de infecciones en catéteres, prótesis ortopédicas, válvulas cardíacas, oído medio (otitis), heridas que no cicatrizan y en pulmones de pacientes con fibrosis quística [69]. Las células persistentes crecen exponencialmente en la biopelícula y se convierten en una fracción significativa de la población en la fase estacionaria (hasta 1 %) [17]. Un *biofilm* está formado por células regulares y células persistentes que se liberan en los tejidos y entran en la circulación. Aunque los antimicrobianos matarían las células normales que crecen en la superficie de la biopelícula, los persistentes sobrevivirían (protegidas por la matriz del *biofilm*), reanudarían el crecimiento y repoblarían la biopelícula después de retirar el antimicrobiano (con una concentración antibiótica baja y

sin señal de estrés) para mantener la infección a pesar de la terapia prolongada [12,13] (Figura 4). Se cree que varios factores contribuyen a la tolerancia antibiótica en las biopelículas, incluida la penetración limitada de los antibióticos a través de la matriz extracelular, el crecimiento lento de bacterias debido a la restricción de nutrientes y oxígeno, desechos metabólicos acumulados y cambios fisiológicos desencadenados por señalización de *quorum* entre células [7]. Las biopelículas pueden bloquear la muerte mediada por el complemento y células del sistema inmune en muchas infecciones persistentes, como las asociadas a dispositivos permanentes [3].

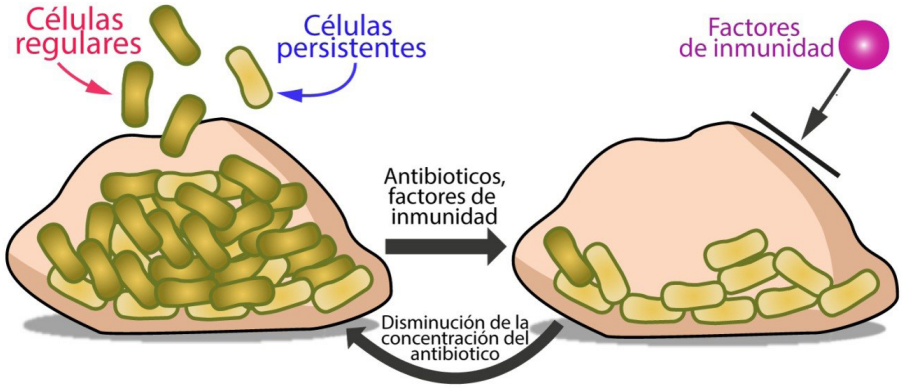


Figura 4. Modelo de persistencia bacteriana en *biofilm* causante de infecciones recurrentes. Modificado a partir del artículo Persister Cells. (Lewis K, Annual Review of Microbiology. 2010; 64(1):357–72)

Varios microorganismos relevantes para la salud pública forman biopelículas. Entre ellos destacan *S. aureus* (también las cepas resistentes a la meticilina), *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Salmonella spp. Vibrio cholera*, *Candida parapsilosis* y *C. albicans*. Estos han sido descritos en vejiga, pulmón de pacientes con neumonía por fibrosis quística, y en vesícula biliar. En este sentido, la formación de persistentes es, probablemente, un factor importante en la recaída y recalcitrancia de los procesos infecciosos [3,76].

4.Eliminación ineficaz y tolerancia antibiótica en persistentes bacterianos

El fracaso en el tratamiento puede deberse a la falta de cumplimiento en la terapia por parte del paciente, la llegada deficiente del fármaco hacia el sitio diana, el estado de latencia celular, entre otros. Aunque se postula que la tolerancia a múltiples fármacos en persistentes es un fenómeno fenotípico, es posible que bajo ciertas condiciones los persistentes adquieran mutaciones y desarrollen resistencia genotípica [20].Las células resistentes crecen en presencia de niveles elevados de concentración antibiótica, que se manifiesta como un aumento en la concentración mínima inhibitoria (MIC), en cambio, los persistentes no tienen ningún efecto sobre la MIC, ya que estas células están en latencia y para matarlas, los antibióticos requieren objetivos activos (células en crecimiento exponencial), lo que explica la tolerancia. Esto muestra a este fenotipo como una importante primera línea de defensa contra los antibióticos antes de que se adquiera la resistencia antimicrobiana [11,12,23,69].

Explicar la causalidad entre la persistencia y el fracaso antibiótico es todavía un desafío. Un primer informe sobre la relación causa-efecto revela que *P. aeruginosa* aumenta los niveles de persistencia en pacientes con fibrosis quística debido al prolongado tratamiento antibiótico [77]. Del mismo modo, los aislamientos de *C. albicans* en infecciones recurrentes de pacientes inmunocomprometidos, muestran un nivel de tolerancia más alto que los aislamientos de infecciones agudas, por selección de persistentes [78]. Otro estudio muestra que los aislamientos de *E. coli* uropatógena, que a menudo albergan mutaciones de alta persistencia tipo hipA (el primer gen de persistencia descrito *in vitro*), causa la naturaleza crónica de las infecciones recurrentes o se selecciona durante el tratamiento antibiótico a largo plazo [21]. Otra publicación, también relacionada a *E. coli* uropatógena, muestra que elevadas concentraciones de enrofloxacino y ciprofloxacino *in vitro* no tienen una acción eficaz en persistentes bacterianos, que permanecen viables, sin desarrollar colonias y adoptan una morfología filamentosa como una estrategia de adaptación y supervivencia [25].

La persistencia parece ser un fenómeno generalizado, sin embargo, diferentes especies bacterianas parecen tener diferentes capacidades de persistencia *in vitro* e *in vivo*, con distintos grados de dificultad para el tratamiento [20]. Si bien se ha dado mayor atención a la resistencia antimicrobiana, la persistencia o la tolerancia a estos es igualmente importante e incluso mucho más compleja, lo que plantea retos importantes para el tratamiento [37].

5.Estrategias de tratamiento en infecciones bacterianas persistentes

Mientras que las diversas infecciones bacterianas parecen tener distintas capacidades de persistencia y diferentes grados de dificultad para el tratamiento, su curación debería tener distintos enfoques estratégicos indicados, como el tipo de fármaco usado, la terapia combinada, la alteración "despertar" del metabolismo persistente, la potenciación de la actividad antibiótica, la mejora del sistema inmune del huésped y el estado de las células diana. Todos estos factores mediarían un mejor resultado al tratamiento.

Una primera estrategia de tratamiento sería el tipo de fármaco usado y su acción en infecciones bacterianas persistentes. Estudios muestran que la colistina [34], así como los péptidos antimicrobianos catiónicos de arginina o triptófano, tienen un efecto notable en reducir el desarrollo de persistencia en *E. coli* por alteración de la membrana externa y en la erradicación de biopelículas [79]. Recientemente, se divulgó que una pequeña molécula, la TCA1 inhibe la formación de *biofilms* en *M. tuberculosis* y mata persistentes, probablemente al centrarse en la inhibición de la síntesis de la pared celular [80]. Otro fármaco poco convencional en el tratamiento de la tuberculosis es la pirazinamida, que actúa únicamente en persistentes no muertos por medicamentos que solo tienen efecto en *micobacterias* de crecimiento activo, y juegan un papel clave en la reducción de la terapia de 9 a 12 meses, a una de 6 meses. La pirazinamida inhibe la producción de energía, los procesos de transcripción y traducción, recicla ribosomas, degrada la acumulación de proteínas tóxicas bajo estrés y, tal vez, la síntesis de coenzima A, necesaria para la supervivencia de micobacterias persistentes [81,82]. Es importante señalar que la pirazinamida inhibe también al parásito de la malaria en reposo (hipnozoito) en modelos murinos [83] y, a pesar de que existe un creciente interés por el desarrollo de fármacos para persistentes bacterianos, la pirazinamida es el único prototipo de fármaco demostrado, hasta ahora, que mejora el tratamiento de este tipo de infecciones [20].

Actualmente, los medicamentos usados contra el cáncer como la mitomicina C, el cisplatino, así como las antraciclinas, han demostrado ser efectivos como terapia para matar persistentes (al reticular y entrecruzar ADN mientras las células duermen) en diversos patógenos como *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, tanto en condiciones de vida libre como en *biofilms*. Aún no se contrasta su acción en condiciones *in vivo* para curar infecciones bacterianas persistentes y, por ello, su aplicación de uso clínico solo está limitada para tratamientos contra el cáncer [11,35].

Un segundo método de tratamiento sería la terapia combinada. En teoría, podría ser efectiva en persistentes, sin embargo, la combinación de antibióticos a menudo falla en la erradicación completa. Existen informes en *Borrelia burgdorferi* que indican que la combinación de antibióticos contra cultivos en crecimiento (cefoperazona o cefuroxima y doxiciclina) con los antibióticos más potentes en las células que no crecen (daptomicina o daunomicina) tendrían un mejor efecto en persistentes [84]. El uso de medicamentos que no requieren el metabolismo activo para operar, como el caso de la nitrofurantoína, también ha sobresalido como un fuerte candidato al matar persistentes bacaterianos en *Listeria monocytogenes* que quedan vivas por otros antibióticos [85], lo que demuestra que la terapia combinada puede ser un tratamiento eficaz contra la formación de persistentes y, a la vez, retardaría el desarrollo de resistencia antimicrobiana [86], pero las investigaciones aún son limitadas en este contexto.

Un tercer mecanismo para tratar las infecciones persistentes consistiría en "despertar" o alterar el estado metabólico de los persistentes para que puedan responder mejor al tratamiento tradicional. Algunas investigaciones muestran que la adición de azúcares o productos intermedios de la glucólisis como manitol, glucosa, fructosa o piruvato activan rápidamente el metabolismo en persistentes de *E. coli* y responden mejor al tratamiento por aminoglucósidos [23,87] (que tiene una mayor absorción al encontrarse activa la fuerza motriz protónica) pero la desventaja de este tratamiento, es que solo se ha demostrado con este tipo de antibiótico, pero no con otros. Estudios relacionados muestran que el glicerol, fuentes de carbono relativamente menos eficaces y nucleótidos tales como la timidina, también potenciarían la actividad de los aminoglucósidos en persistentes en ensayos *in vitro*, y tal enfoque debe ser validado en modelos animales a futuro [88]. De forma similar, las células persistentes de *P. aeruginosa* también pueden despertarse con la adición de ácido cis-2-decenoico (cis-DA), lo que provoca un estallido en la síntesis de proteínas, para luego ser tratadas con ciprofloxacino [73,89], pero al igual que los estudios anteriores, debería ser validado en modelos animales.

Una cuarta estrategia de tratamiento buscaría mejorar la actividad de los antibióticos por ciertos agentes. Por ejemplo, el uso de aspirina, ibuprofeno o hierro que mejoran la actividad de la pirazinamida en infecciones por *M. tuberculosis* [90,91]. Ciertos estudios expresan que la plata, al producir especies reactivas de oxígeno, mejora la actividad de la vancomicina *in vitro*, como también en la eliminación de biopelículas [92]. Queda por determinar cómo funcionan los compuestos y cómo pueden ser utilizados para el tratamiento mejorado de infecciones persistentes.

Finalmente, un quinto método sería aprovechar el sistema inmune del huésped para controlar los persistentes a través del mejoramiento de la inmunidad innata y adaptativa,

modulación de citoquinas y vacunas inmunoterapéuticas que incluyan antígenos de ambas células, en crecimiento y células no crecientes (células persistentes) [20].

El redescubrimiento de persistentes y la intrigante posibilidad de que estos sean los principales culpables de infecciones crónicas y recurrentes, renovó el interés por comprender la naturaleza de estas células inusuales. Los principales conocimientos generados en persistencia bacteriana, sobre su fisiología, mecanismos de formación e importancia clínica, así como las estrategias de tratamiento, hasta el momento, son temas de investigación que requieren de equipos multidisciplinarios para lograr comprender mejor este fenómeno. Su naturaleza transitoria, las distintas hipótesis planteadas sobre su formación, fisiología, vínculo con infecciones recurrentes y el nexo con la resistencia antibiótica son todavía, en muchos casos, causa de confusión.

Los distintos experimentos que plantean los mecanismos de formación, como los que hemos expuesto (módulos toxina-antitoxina, señales SOS, (p)ppGpp, señales de estrés ambiental, los procesos deterministas, como la edad celular y la detección de *quorum*) tienen un enfoque orientador que trata de explicar su formación y su evolución en las enfermedades persistentes, sin embargo, los estudios aún son limitados, debido que la formación de persistentes entre uno y otro grupo bacteriano es de naturaleza heterogénea y solo ha sido demostrado *in vitro*, o, en algunos casos, *in vivo* (en modelos experimentales animales). Faltan todavía muchas más investigaciones que muestren y expliquen qué otros factores o mecanismos ayudan a su formación, la posibilidad de revertir el cambio de fenotipo (de latente a normal) y que sirvan como evidencia sustentable para aumentar su relevancia clínica y comprender mejor la actual crisis antibiótica.

La persistencia impone una carga significativa a la atención de salud pública, no solo en infecciones relacionadas con biopelículas, sino también en otras infecciones donde los patógenos están protegidos del sistema inmune, lo que ocasiona la naturaleza crónica, e incluso incurable, de muchas infecciones. Hasta el momento, la investigación que relaciona la persistencia bacteriana con enfermedades crónicas, recurrentes y la formación de *biofilms*, está limitada a algunos grupos bacterianos de importancia clínica. En este contexto, la posibilidad de que las bacterias persistentes sean la etiología de las enfermedades crónicas, que estas constituyan reservorios biológicos de las recidivas y que a partir de ellas podrían emerger mutantes resistentes, destaca la importancia de revolucionar las prácticas clínicas, los métodos de diagnóstico y la necesidad de desarrollar en un futuro nuevos antibióticos para erradicar esta subpoblación bacteriana tolerante.

Contribuciones de los autores: Danny Omar Suclupe Campos participó en la idea original, redacción de manuscrito y elaboración de figuras; Franklin R. Aguilar Gamboa, en la redacción y revisión crítica del manuscrito.

Fuente de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45 (4): 999–1007.
2. Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. Science. 2004; 305(5690): 1622–5.
3. Fisher RA, Gollan B, Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. Nat Rev Microbiol. 2017; 15 (8): 453–64.
4. Cui P, Xu T, Zhang WH, Zhang Y. Molecular mechanisms of bacterial persistence and phenotypic antibiotic resistance. Yi Chuan. 2016; 38 (10): 859–71.
5. Möker N, Dean CR, Tao J. Pseudomonas aeruginosa increases formation of multidrug-tolerant persister cells in response to quorum-sensing signaling molecules. J Bacteriol. 2010; 192 (7): 1946–55.
6. Kussell E, Kishony R, Balaban NQ, Leibler S. Bacterial persistence: a model of survival in changing environments. Genetics. 2005 Apr; 169 (4): 1807–14.
7. Dhar N, McKinney JD. Microbial phenotypic heterogeneity and antibiotic tolerance. Curr Opin Microbiol. 2007; 10 (1): 30–8.
8. Fauvart M, De Groote VN, Michiels J. Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. J Med Microbiol. 2011; 60 (6): 699–709.
9. Hobby GL, Meyer K, Chaffee E. Observations on the Mechanism of Action of Penicillin. Proc Soc Exp Biol Med. 1942; 50 (2): 281–5.
10. Bigger JW. Treatment of Staphylococcal Infections with Penicillin by Intermittent Sterilisation. The Lancet. modificar por 1994; 244(6320): 497-500.
11. Van Den Bergh B, Fauvart M, Michiels J. Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. FEMS Microbiol Rev. 2017; 41 (3): 219–51.
12. Lewis K. Persister Cells. Annu Rev Microbiol. 2010; 64 (1): 357–72.
13. Chain E, Duthie ES. Bactericidal and bacteriolytic action of penicillin on the Staphylococcus. The Lancet. 1945; 245 (6352): 652–7.
14. Amato SM, Fazen CH, Henry TC, Mok WWK, Orman MA, Sandvik EL, et al. The role of metabolism in bacterial persistence. Front Microbiol. 2014; 5 (70): 70.
15. Moyed HS, Bertrand KP. hipA, a newly recognized gene of Escherichia coli K-12 that affects frequency of persistence after inhibition of murein synthesis. J Bacteriol. 1983; 155 (2): 768–75.
16. Jayaraman R. Bacterial persistence: some new insights into an old phenomenon. J Biosci. 2008; 33 (5): 795–805.
17. Wood TK, Knabel SJ, Kwan BW. Bacterial persister cell formation and dormancy. Appl Environ Microbiol. 2013; 79 (23): 7116–21.
18. O'Neill J. Tackling a global health crisis: initial steps. The Review on Antimicrobial Resistance. 2015. p 1-22.
19. Van den Bergh B, Michiels JE, Wenseleers T, Windels EM, Boer PV, Kestemont D, et al. Frequency of antibiotic application drives rapid evolutionary adaptation of Escherichia coli persistence. Nat

Microbiol. 2016; 1 (5): 1-7.
20. Zhang Y. Persisters, persistent infections and the Yin-Yang model. Emerg Microbes Infect. 2014; 3 (1): 1-10.
21. Goneau LW, Yeoh NS, MacDonald KW, Cadieux PA, Burton JP, Razvi H, et al. Selective target inactivation rather than global metabolic dormancy causes antibiotic tolerance in uropathogens. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (4): 2089-97.
22. Wang T, El Meouche I, Dunlop MJ. Bacterial persistence induced by salicylate via reactive oxygen species. Sci Rep. 2017; 7 (43839): 1-7.
23. Helaine S, Kugelberg E. Bacterial persisters: formation, eradication, and experimental systems. Trends Microbiol. 2014; 22 (7): 417-24.
24. Xu T, Wang XY, Cui P, Zhang YM, Zhang WH, Zhang Y. The Agr quorum sensing system represses persister formation through regulation of phenol soluble modulins in Staphylococcus aureus. Front Microbiol. 2017; 8 (2189): 1-13.
25. Patricelli P, Ramirez E, Presa RC, Dell'Elce A, Formentini E. Efecto de la persistencia bacteriana sobre la eficacia de la enrofloxacina y ciprofloxacina frente a una cepa de Escherichia coli. FAVE- Ciencias Vet. 2017;16 (2017): 30-8.
26. Maisonneuve E, Gerdes K. Molecular mechanisms underlying bacterial persisters. Cell. 2014; 157 (3): 539-48.
27. Kim JS, Wood TK. Tolerant, growing cells from nutrient shifts are not persister cells. MBio. 2017; 8 (2): e 00354-17
28. Kwan BW, Valenta JA, Benedik MJ, Wood TK. Arrested protein synthesis increases persister-like cell formation. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (3): 1468-73.
29. Kaldalu N, Hauryliuk V, Tenson T. Persisters-as elusive as ever. Appl Microbiol Biotechnol. 2016; 100 (15): 6545-53.
30. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiol Mol Biol Rev. 2014; 78 (3): 510-43.
31. Orman MA, Brynildsen MP. Dormancy is not necessary or sufficient for bacterial persistence. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (7): 3230-9.
32. Trastoy R, Manso T, Fernández-García L, Blasco L, Ambroa A, Pérez del Molino ML, et al. Mechanisms of bacterial tolerance and persistence in the gastrointestinal and respiratory environments. Clin Microbiol Rev. 2018; 31 (4): e 00023-18
33. Torrey HL, Keren I, Via LE, Lee JS, Lewis K. High persister mutants in Mycobacterium tuberculosis. PLoS One. 2016;11(5):1-28.
34. Dörr T, Vulić M, Lewis K. Ciprofloxacin causes persister formation by inducing the TisB toxin in Escherichia coli. PLoS Biol. 2010; 8 (2): 29-35.
35. Kim JS, Wood TK. Persistent persister misperceptions. Front Microbiol. 2016; 7 (2134): 1-7.
36. Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Role of persisters and small-colony variants in antibiotic resistance of planktonic and biofilm-associated Staphylococcus aureus: an in vitro study. J Med Microbiol. 2009; 58 (8): 1067-73.
37. Zhang Y, Yew WW, Barer MR. Targeting persisters for tuberculosis control. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (5): 2223-30.
38. Pu Y, Zhao Z, Li Y, Zou J, Ma Q, Zhao Y, et al. Enhanced efflux activity facilitates drug tolerance in dormant bacterial cells. Mol Cell. 2016; 62 (2): 284-94.
39. Prax M, Bertram R. Metabolic aspects of bacterial persisters. Front Cell Infect Microbiol. 2014; 4 (148): 1-6.
40. Glover WA, Yang Y, Zhang Y. Insights into the molecular basis of L-form formation and survival in Escherichia coli. PLoS One. 2009; 4 (10): e 7316.
41. Han J, He L, Shi W, Xu X, Wang S, Zhang S, et al. Glycerol uptake is important for L-form formation and persistence in Staphylococcus aureus. PLoS One. 2014 Sep 24; 9 (9): e 108325.
42. Yamaguchi Y, Inouye M. Regulation of growth and death in Escherichia coli by toxin-antitoxin systems. Nat Rev Microbiol. 2011; 9 (11): 779-90.
43. Ramage HR, Connolly LE, Cox JS. Comprehensive functional analysis of Mycobacterium tuberculosis toxin-antitoxin systems: implications for pathogenesis, stress responses, and evolution. PLoS Genet. 2009; 5 (12): e 1000767.
44. Fasani RA, Savageau MA. Molecular mechanisms of multiple toxin-antitoxin systems are coordinated to govern the persister phenotype. Proc Natl Acad Sci. 2013; 110 (27): e 2528-37.
45. Schumacher MA, Piro KM, Xu W, Hansen S, Lewis K, Brennan RG. Molecular Mechanisms of HipA-Mediated Multidrug Tolerance and Its Neutralization by HipB. Science. 2009; 323 (5912): 396-401.
46. Korch SB, Henderson TA, Hill TM. Characterization of the hipA7 allele of Escherichia coli and evidence that high persistence is governed by (p)ppGpp synthesis. Mol Microbiol. 2003; 50 (4): 1199-213.
47. Harms A, Stanger FV, Scheu PD, de Jong IG, Goepfert A, Glatter T, et al. Adenylylation of Gyrase and Topo IV by FicT Toxins Disrupts Bacterial DNA Topology. Cell Rep. 2015; 12 (9): 1497-507.
48. Helaine S, Cheverton AM, Watson KG, Faure LM, Matthews SA, Holden DW. Internalization of Salmonella by macrophages induces formation of nonreplicating persisters. Science. 2014; 343 (6167): 204-8.
49. Wagner EG, Unoson C. The toxin-antitoxin system TisB-IstR1: Expression, regulation and biological role in persister phenotypes. RNA Biol. 2012; 9 (12): 1513-9.
50. Marquina Díaz D, Santos de la Sen A. Sistemas de quorum sensing en bacterias. Reduca (Biología) Ser Microbiol. 2010; 3 (5): 39-55.
51. Barreto AC. Quorum Sensing: Sistemas de comunicación bacteriana. Cienc Actual. 2013; 2 (1): 43-50.
52. Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. J Bacteriol. 1994; 176 (2): 269-75.
53. Ng WL, Bassler BL. Bacterial quorum-sensing network architectures. Annu Rev Genet. 2009; 43:197-222.
54. Nealson KH, Hastings JW. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. Microbiol Rev. 1979 Dec; 43 (4): 496-518.
55. Schertzer JW, Boulette ML, Whiteley M. More than a signal: non-signaling properties of quorum sensing molecules. Trends Microbiol. 2009; 17 (5): 189-95.
56. Que YA, Hazan R, Strobel B, Maura D, He J, Kesarwani M, et al. A quorum sensing small volatile molecule promotes antibiotic tolerance in bacteria. PLoS One. 2013; 8 (12): e 80140.
57. Vega NM, Allison KR, Khalil AS, Collins JJ. Signaling-mediated bacterial persister formation. Nat Chem Biol. 2012; 8 (5): 431-3.
58. Potrykus K, Cashel M. (p)ppGpp: still magical? Annu Rev Microbiol. 2008; 62: 35-51.
59. Liu K, Bittner AN, Wang JD. Diversity in (p)ppGpp metabolism and effectors. Curr Opin Microbiol. 2015; 24: 72-9.
60. Liu H, Xiao Y, Nie H, Huang Q, Chen W. Influence of (p)ppGpp on biofilm regulation in Pseudomonas putida KT2440. Microbiol Res. 2017; 204: 1-8.
61. Vogt SL, Green C, Stevens KM, Day B, Erickson DL, Woods DE, et al. The Stringent Response Is Essential for Pseudomonas aeruginosa Virulence in the Rat Lung Agar Bead and Drosophila melanogaster Feeding Models of Infection. Infect Inmmun. 2011; 79 (10): 4094-104.
62. Syal K, Chatterji D. Differential binding of ppGpp and pppGpp to E. coli RNA polymerase: photo-labeling and mass spectral studies. Genes Cells. 2015; 20 (12): 1006-16.
63. Germain E, Roghanian M, Gerdes K, Maisonneuve E. Stochastic induction of persister cells by HipA through (p)ppGpp-mediated activation of mRNA endonucleases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;

112 (16): 5171-6.
64. Harms A, Maisonneuve E, Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. Science. 2016
65. Bernier SP, Lebeaux D, DeFrancesco AS, Valomon A, Soubigou G, Coppée J-Y, et al. Starvation, together with the SOS response, mediates high biofilm-specific tolerance to the fluoroquinolone ofloxacin. PLoS Genet. 2013; 9 (1): e 1003144
66. Nguyen D, Joshi-Datar A, Lepine F, Bauerle E, Olakanmi O, Beer K, et al. Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria. Science. ; 334 (6058): 982-6.
67. Wu J, Xie J. Magic spot: (p) ppGpp. J Cell Physiol. 2009; 220 (2): 297-302.
68. Van Delden C, Comte R, Bally AM. Stringent response activates quorum sensing and modulates cell density-dependent gene expression in Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol. 2001; 183 (18): 5376-84.
69. Lewis K. Persister Cells and the Paradox of Chronic Infections. Microbe Mag. 2010; 5 (10): 429-37.
70. Jayaraman R. Bacterial persistence: some new insights into an old phenomenon. J Biosci. 2008; 33 (5): 795-805.
71. Rhen M, Eriksson S, Clements M, Bergström S, Normark SJ. The basis of persistent bacterial infections. Trends Microbiol. 2003; 11 (2): 80-6.
72. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Pública. 2011;30 (6): 519-28.
73. Wood TK. Strategies for combating persister cell and biofilm infections. Microb Biotechnol. 2017;10 (5): 1054-6.
74. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol. 2010; 8 (9): 623-33.
75. Henry TC, Brynildsen MP. Development of Persister-FACSeq: a method to massively parallelize quantification of persister physiology and its heterogeneity. Sci Rep. 2016; 6: 25100.
76. Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. Asaio J. 2000; 46 (6): S 47-52.
77. Moker N, Dean CR, Tao J. Pseudomonas aeruginosa increases formation of multidrug-tolerant persister cells in response to quorum-sensing signaling molecules. J Bacteriol. 2010; 192 (7):1946-55.
78. LaFleur MD, Qi Q, Lewis K. Patients with long-term oral carriage harbor high-persister mutants of Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54 (1): 39-44.
79. Bahar AA, Liu Z, Totsingan F, Buitrago C, Kallenbach N, Ren D. Synthetic dendrimeric peptide active against biofilm and persister cells of Pseudomonas aeruginosa. Appl Microbiol Biotechnol. 2015; 99 (19): 8125-35.
80. Wang F, Sambandan D, Halder R, Wang J, Batt SM, Weinrick B, et al. Identification of a small molecule with activity against drug-resistant and persistent tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110 (27): E2510-7.
81. Shi W, Zhang X, Jiang X, Yuan H, Lee JS, Barry CE, et al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in Mycobacterium tuberculosis. Science. 2011; 333 (6049): 1630-2.
82. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7 (1): 6-21.
83. Deye GA, Gettayacamin M, Hansukjariya P, Im-erbsin R, Sattabongkot J, Rothstein Y, et al. Use of a rhesus Plasmodium cynomolgi model to screen for anti-hypnozoite activity of pharmaceutical substances. Am J Trop Med Hyg. 2012 Jun; 86 (6): 931-5.
84. Feng J, Weitner M, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Eradication of Biofilm-Like Microcolony Structures of Borrelia burgdorferi by Daunomycin and Daptomycin but not Mitomycin C in Combination with Doxycycline and Cefuroxime. Front Microbiol. 2016; 7:62.
85. Knudsen GM, Ng Y, Gram L. Survival of bactericidal antibiotic treatment by a persister subpopulation of Listeria monocytogenes. Appl Environ Microbiol. 2013; 79 (23): 7390-7.
86. Kim S, Lieberman TD, Kishony R. Alternating antibiotic treatments constrain evolutionary paths to multidrug resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111 (40): 14494-9.
87. Allison KR, Brynildsen MP, Collins JJ. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. Nature. 2011; 473 (7346): 216-20.
88. Orman MA, Brynildsen MP. Establishment of a method to rapidly assay bacterial persister metabolism. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (9): 4398-409.
89. Marques CNH, Morozov A, Planzos P, Zelaya HM. The Fatty Acid Signaling Molecule cis-2-Decenoic Acid Increases Metabolic Activity and Reverts Persister Cells to an Antimicrobial-Susceptible State. Appl Environ Microbiol. 2014; 80 (22): 6976-91.
90. Byrne ST, Denkin SM, Zhang Y. Aspirin and ibuprofen enhance pyrazinamide treatment of murine tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2007; 59 (2): 313-6.
91. Somoskovi A, Wade MM, Sun Z, Zhang Y. Iron enhances the antituberculous activity of pyrazinamide. J Antimicrob Chemother. 2004; 53 (2): 192-6.
92. Morones-Ramirez JR, Winkler JA, Spina CS, Collins JJ. Silver Enhances Antibiotec Activity Against Gram-Negative Bacteria. Sci Transl Med. 2013; 5 (190): 1-11.

Correspondencia:
Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa
Dirección: Av. Vía de Evitamiento Norte con Av. El Progreso. Chiclayo, Perú.
Teléfono: (+51) 971339765
Correo electrónico: Krause_86@hotmail.com

Recibido: 21 de diciembre de 2018
Evaluado: 06 de febrero de 2019
Aprobado: 12 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
Danny-Omar Suclupe-Campos https://orcid.org/0000-0003-4930-3689
Franklin-Rómulo Aguilar-Gamboa https://orcid.org/0000-0003-1943-5613

Disfunción cardiaca subclínica en pacientes oncológicos: reporte de un caso

Enrique Ruiz-Mori* [1,2,a]; Leonor E. Ayala-Bustamante [2]; Edgar Quispe Silvestre [2]; Rowel Rolando Rivas Flores [2]; Jorge Vicente Burgos Bustamante [1,2]

RESUMEN:

La cardiotoxicidad es una entidad clínica relativamente nueva que, en caso de insuficiencia cardiaca, es un marcador de mal pronóstico en sobrevivientes de cáncer que han recibido, con mayor frecuencia, tratamiento con antraciclinas o trastuzumab. En estos pacientes, la detección de la disfunción cardiaca en estadio subclínico permite descubrir precozmente el compromiso miocárdico y evitar un mayor daño al corazón. El incremento de troponina I y los avances tecnológicos en imágenes como el Strain Longitudinal Global permiten detectar esta condición. Presentamos el caso de una paciente de 17 años diagnosticada de osteosarcoma en la pierna izquierda y que recibió antraciclinas. En la evaluación cardiovascular fue asintomática, con función ventricular izquierda normal (60 %), *strain* disminuido (-15 %) y troponina I elevada (115 ng/mL). Se diagnosticó disfunción cardiaca asintomática, y se indicó carvedilol 6,25 mg/día. Luego de 3 meses de tratamiento el *strain* se normalizó (-20 %) y la troponina I (19 ng/mL). Este caso es un ejemplo de la utilidad de las nuevas unidades de cardio-oncología que permiten evaluar, diagnosticar y tratar precozmente a los pacientes oncológicos, para evitar la cardiotoxicidad y su respectiva mortalidad.

Palabras clave: Cardio-oncología; Cardiotoxicidad; Antraciclinas; Trastuzumab; Deformación cardiaca; Troponina I (Fuente: DeCS BIREME).

Subclinical cardiac dysfunction in cancer patients: a case report

ABSTRACT

Cardiotoxicity is a relatively new clinical entity which, in the case of heart failure, is a marker of poor prognosis in cancer survivors who have received more frequent treatments with anthracyclines or trastuzumab. In these patients, detecting a cardiac dysfunction in the subclinical stage allows revealing early myocardial involvement and avoiding further damage to the heart. The increase in troponin I and the technological advances in imaging, such as the global longitudinal strain, enable the detection of this condition. This case report involves a 17-year-old female patient who was diagnosed with osteosarcoma in her left leg and received anthracyclines. In the cardiovascular evaluation, she was asymptomatic, and showed normal left ventricular function (60 %), decreased strain rate (-15 %) and elevated troponin I levels (115 ng/mL). Asymptomatic cardiac dysfunction was diagnosed and carvedilol 6.25 mg/day was prescribed. After 3 months of treatment, the strain rate (-20 %) and troponin I levels (19 ng/mL) returned to normal. This is an example of the usefulness of new cardio-oncology units that allow cancer patients to be evaluated, diagnosed and treated early in order to avoid cardiotoxicity and the resulting mortality.

Keywords: Cardio-oncology; Cardiotoxicity; Anthracyclines; Trastuzumab; Cardiac strain; Troponin I (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
2 Unidad de Cardio-Oncología. INEN.
a Jefe del Servicio de Cardiología del INEN.
*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

La tendencia actual es que la mortalidad del cáncer va disminuyendo gracias a una detección más temprana, así como por los adelantos en su tratamiento. Sin embargo, algunas de las nuevas drogas antineoplásicas pueden afectar, directa o indirectamente, al corazón y ocasionar una entidad clínica relativamente nueva denominada "cardiotoxicidad" [1]. En los próximos años, la población de sobrevivientes al cáncer crecerá, se estima que, para la próxima década, en Estados Unidos la cifra será de 18 millones, lo que significa un incremento de 30 % de supervivientes; pero el riesgo por muerte cardiaca y por muerte súbita será 5,9 y 3,9 veces mayor en la población que recibió terapia oncológica [2]. El *Childhood Cancer Survivor Study* reportó que luego de 15 a 25 años de ser diagnosticados de cáncer, los niños que sobrevivieron tuvieron 8,2 veces más frecuencia de muerte cardiaca, 15 veces más de desarrollar insuficiencia cardiaca y 10 veces más de enfermedad coronaria isquémica [3].

En 1967, Charlotte Tan [4] publicó uno de los primeros trabajos acerca de daño miocárdico por uso de daunorrubicina en niños con leucemia, pero es hasta 1996 que la Dra. Daniela Cardinale, del Instituto Europeo de Oncología en Milán, empieza a utilizar el término "cardiotoxicidad" como una nueva disciplina para referirse al efecto tóxico de las terapias antineoplásicas en el corazón [5].

El compromiso cardiaco por el tratamiento del cáncer a la fecha es muy amplio, y se puede manifestar como:

- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardiaca
- Arritmias cardiacas y prolongación del QT
- Hipertensión arterial
- Enfermedad tromboembólica venosa o arterial
- Pericarditis

Sin embargo, la cardiotoxicidad se describía clásicamente como la entidad clínica que podía abarcar desde la disfunción ventricular izquierda asintomática transitoria, hasta la muerte por insuficiencia cardiaca, y se relacionaba con mayor frecuencia al uso de los antraciclínicos pero, actualmente, se registran también con otros nuevos fármacos oncológicos. La ecocardiografía y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son los parámetros tradicionales para evaluar el daño. Gracias a la tecnología en imágenes surgen nuevos métodos, como el de valorar el grado de deformación o *strain* miocárdico para descubrir la disfunción cardiaca en un estadio subclínico. Este estudio es de gran trascendencia clínica, porque permitiría descubrir precozmente el compromiso miocárdico y actuar para evitar un mayor daño.

CARDIOTOXICIDAD

Según la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular se definirá cardiotoxicidad a una disminución de la fracción de eyección de ventriculo izquierdo (FEVI) > 10 % con respecto al basal, o con valores menores del límite inferior de la normalidad (53 %).

Esta disminución debe confirmarse con un estudio repetido después de 2 a 3 semanas del estudio diagnóstico inicial [6].

INSUFICIENCIA CARDIACA Y ANTINEOPLÁSICOS

La disfunción ventricular sintomática o asintomática por efecto del tratamiento oncológico es una reacción secundaria relativamente frecuente, pero con alta mortalidad. La insuficiencia cardiaca inducida por las antraciclinas tiene un mal pronóstico, con una mortalidad a dos años de un 60 % [7]. Los medicamentos antineoplásicos se clasifican según el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en tres categorías:

Riesgo alto: antraciclinas, ciclofosfamida y trastuzumab.
Riesgo moderado: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib.
Riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib y lapatinib [8].

ANTRACICLINAS

Son fármacos muy útiles en el tratamiento del cáncer desde los años 50, pero tienen su mayor limitante en su dosis y el riesgo de daño miocárdico. Químicamente, son antibióticos denominados "citostáticos" por su efecto antitumoral. El primero de su clase es la daunorrubicina obtenida del *Streptomyces peucetius*. Las antraciclinas actúan como un agente intercalante que se inserta a la doble hélice del ADN, interfiere así con la replicación, la transcripción y la reparación lo que facilita su degradación [9].

La frecuencia de insuficiencia cardiaca por antraciclinas es muy variable, si consideramos diversos factores que influyen en su desarrollo. El clásico reporte de Von Hoff mostró 3 % con una dosis acumulada de doxorrubicina de 400 mg/m^2, 7 % a una dosis de 550, y 18 % a 700 mg/m^2. Se ha estimado en 5 % de insuficiencia cardiaca con una dosis acumulada de 300 mg/m^2, y se hace la referencia de toxicidad subclínica en un rango de 0 % a 57 % [10]. Si el paciente desarrolla miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca, el pronóstico es malo, con una mortalidad de 50 % a los 7 años de seguimiento.

Mecanismos de cardiotoxicidad por antraciclinas: El mecanismo de la cardiotoxicidad por antraciclinas no se conoce con exactitud. Las hipótesis más difundidas son dos: El primer mecanismo es la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Al ingresar las antraciclinas a las células sufren una serie de procesos rédox, por lo que el grupo quinona ubicado en el anillo B de las antraciclinas se reduce formando un radical semiquinona, el cual se oxida y produce la formación masiva de radicales libres, ocasionando alteraciones antioxidantes y proinflamatorias que afectan tanto al ADN como a las mitocondrias, lo que conlleva a la

muerte celular. La generación de ERO es producto de la vía enzimática a través de la cadena respiratoria mitocondrial, o de una vía no enzimática a través del hierro. La antraciclina también interactúa con el hierro intracelular, formando un complejo con el hierro férrico que produce una exagerada formación de ERO: estos complejos afectan a la cardiolipina (constituyente de la membrana de las organelas) lo que finalmente destruye a las membranas lipídicas mitocondriales, del retículo endoplasmático (RES) y celulares, esto provoca el descenso del calcio intracelular y, por ende, un detrimento de la función miocárdica. Un factor que influye a un mayor daño de las ERO es que el músculo cardiaco tiene una baja capacidad antioxidante, los niveles de catalasa y de superóxido dismutasa son reducidos en comparación con otros tejidos [11,12].

Un segundo mecanismo, propuesto por Sui Zhang, es el efecto de las antraciclinas en las topoisomerasas. Las topoisomerasas tienen un rol importante sobre la estructura del ADN: intervienen en el enrollamiento (para ser almacenado), y también participan en su desenrollamiento, en el momento de la replicación. Existen dos tipos de topoisomerasas: la 1 actúa sobre una de las dos cadenas del ADN y así facilita su transcripción; y la 2, que corta ambas cadenas. A su vez, la topoisomerasa 2 presenta dos isoenzimas Top 2α y Top 2ß. La Top 2α se encuentra en las células cancerosas como en las que participan en fase de proliferación, la actividad antitumoral de los antraciclínicos es formar complejo Top2α-adriamicina-ADN lo que ocasiona apoptosis. La Top 2ß se encuentra en los cardiomiocitos, los antraciclínicos actúan en estas isoenzimas activando el p53, lo que provoca muerte celular temprana de estas células y la pérdida de las miofibrillas del músculo cardiaco. Además, el complejo Top 2ß-adriamicina bloquea a los promotores de los PPAR-gamma alfa y beta, lo que facilita el incremento de ERO y la disfunción mitocondrial. La toxicidad por antraciclinas es dependiente de la dosis e irreversible, que ocasiona primero una disfunción diastólica, que debe considerarse como un predictor de riesgo y, en forma tardía, una disfunción sistólica [12,13].

Tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas

Según la Dra. Daniela Cardinale, la cardiotoxicidad es un fenómeno continuo y único, que empieza con la injuria celular y terminaría en la insuficiencia cardiaca [14]; clásicamente, se puede clasificar de acuerdo al tiempo de presentación en tres grupos:

Cardiotoxicidad aguda y subaguda: se presenta desde el inicio del esquema farmacológico hasta 2 semanas después de finalizar la terapia. Los tipos más frecuentes son las arritmias cardiacas, cambios en el electrocardiograma (trastornos de la repolarización ventricular), prolongación del intervalo QT, pericarditis o miocarditis. Es poco frecuente, independiente de la dosis y transitoria.

Cardiotoxicidad crónica temprana: aparece durante el primer año de haber terminado la terapia oncológica, y está relacionada con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Es dosis-dependiente e irreversible.

Cardiotoxicidad crónica tardía: se evidencia después del primer año de haber concluido el régimen terapéutico, incluso luego de décadas. Incluye la disfunción ventricular y la insuficiencia cardiaca [8].

Factores de riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas [6,15]:

1. Dosis total acumulada: con >250 mg/m^2 de doxorrubicina o equivalente se incrementa el riesgo.
2. Velocidad de administración: la velocidad lenta es menos cardiotóxica
3. Radioterapia mediastinal: altas dosis >30 Gy
4. Otras terapias: trastuzumab, ciclofosfamida en altas dosis, taxanos, cisplatino, mitomicina
5. Edad >70 años y menores de 15 años (los niños son más sensibles)
6. Sexo femenino
7. Raza negra
8. Factores genéticos: trisomía 21
9. Desnutrición
10. Hipertensión arterial
11. Enfermedad cardiovascular previa: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca
12. Insuficiencia renal

Tabla 1. Dosis acumulada límite de antraciclinas [16]

	Fármaco	Dosis límite
Antraciclinas	Doxorrubicina	450-550 mg/m^2
	Epirrubicina	650 mg/m^2
	Daunorrubicina	400-550 mg/m^2
	Idarrubicina	150-225 mg/m^2
Antraquinonas	Mitoxantrona	120-140 mg/m^2

TRASTUZUMAB

El trastuzumab forma parte de la nueva terapia biológica en el cáncer, es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del HER2neu (receptor del factor de crecimiento epidérmico) que es un receptor tirosinquinasa transmembrana, que estaría funcionando como un protoncogén. La familia está constituida por 4 tipos de receptores: HER1, HER2, HER3 y HER4. Trastuzumab tiene alta afinidad y especificidad por el receptor HER2. Este gen se encuentra sobreexpresado y amplificado en un 25 a 30 % de pacientes con cáncer de mama y se asocia a mal pronóstico [17].

La cardiotoxicidad sintomática por trastuzumab es de 3 a 7 %, mientras que la reducción asintomática de la función cardiaca es de un 10 %. En el caso del uso conjunto con antraciclinas, la toxicidad se incrementa hasta un 27 %, por lo que el riesgo disminuye si se administra trastuzumab al menos 90 días después de finalizar las antraciclinas [18].

Mecanismos de cardiotoxicidad por trastuzumab: La neuregulina es una proteína producida por el endotelio microvascular coronario y el endocardio. Esta proteína se une al receptor HER4, el cual se heterodimeriza con el HER2, lo cual favorece la fosforilación del ATP y el acoplamiento mecánico del miocito. El trastuzumab, al bloquear al receptor HER2 en los cardiomicitos, provocaría una depleción de ATP y una alteración de la función contráctil. Generalmente, se observa una reducción de la función ventricular izquierda asintomática. Rara vez evoluciona hacia una franca insuficiencia cardiaca irreversible [1, 8, 19].

Factores de riesgo de cardiotoxicidad por trastuzumab:

- Exposición previa a antraciclinas
- Edad mayor de 50 años
- Enfermedad cardiovascular
- Radiación mediastinal

TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD

Existen dos tipos de cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos según Suter y Ewer (Tabla 2):

- Tipo I: Es la cardiotoxicidad característica de las antraciclinas y de agentes alquilantes (por ejemplo, la ciclofosfamida), es irreversible, ocasiona pérdida de células (necrosis/apoptosis), es dosis-dependiente y está causada por la formación de radicales libres, estrés oxidativo y desorden miofibrilar. Tiene el peor pronóstico.

- Tipo II: Este tipo es característico de fármacos como el trastuzumab, es reversible, produce disfunción celular (mitocondrial y de proteínas) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de cardiotoxicidad

	TIPO 1	TIPO 2
Mecanismo celular	Similar a las antraciclinas	Similar al trastuzumab
Ultraestructura	Muerte celular	Disfunción celular
	Vacuolas, daño miofibrilar, necrosis	Disfunción mitocondrial
Dosis relacionada	Acumulativa	No acumulativa
Reversibilidad	Irreversible	Reversible
Pronóstico	Peor	Mejor

MONITOREO PARA EVITAR LA CARDIOTOXICIDAD [6,15]

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda la estratificación del riesgo de disfunción cardiaca antes del inicio del tratamiento del cáncer potencialmente cardiotóxico. Los pacientes con función cardiaca limítrofe (FEVI de 50 a 55 %) y con comorbilidades cardiacas tienen un riesgo de 3,6 a 11,8 veces mayor para desarrollar disfunción cardiaca [20].

El monitoreo consta de los siguientes pasos:

1. Evaluación de los factores de riesgo, recomendar a los pacientes el control de la presión arterial, no fumar, mantener el nivel de lípidos en rangos normales y modificar a estilos de vida favorables

2. Evaluación clínica basal
3. Electrocardiograma basal y periódico
4. Ecocardiograma: si es posible Strain Longitudinal Global (SLG)
5. Biomarcadores: troponina I y, en casos especiales, ProBNP
6. Conclusión final conjuntamente con el oncólogo clínico para elección de quimioterapia personalizada

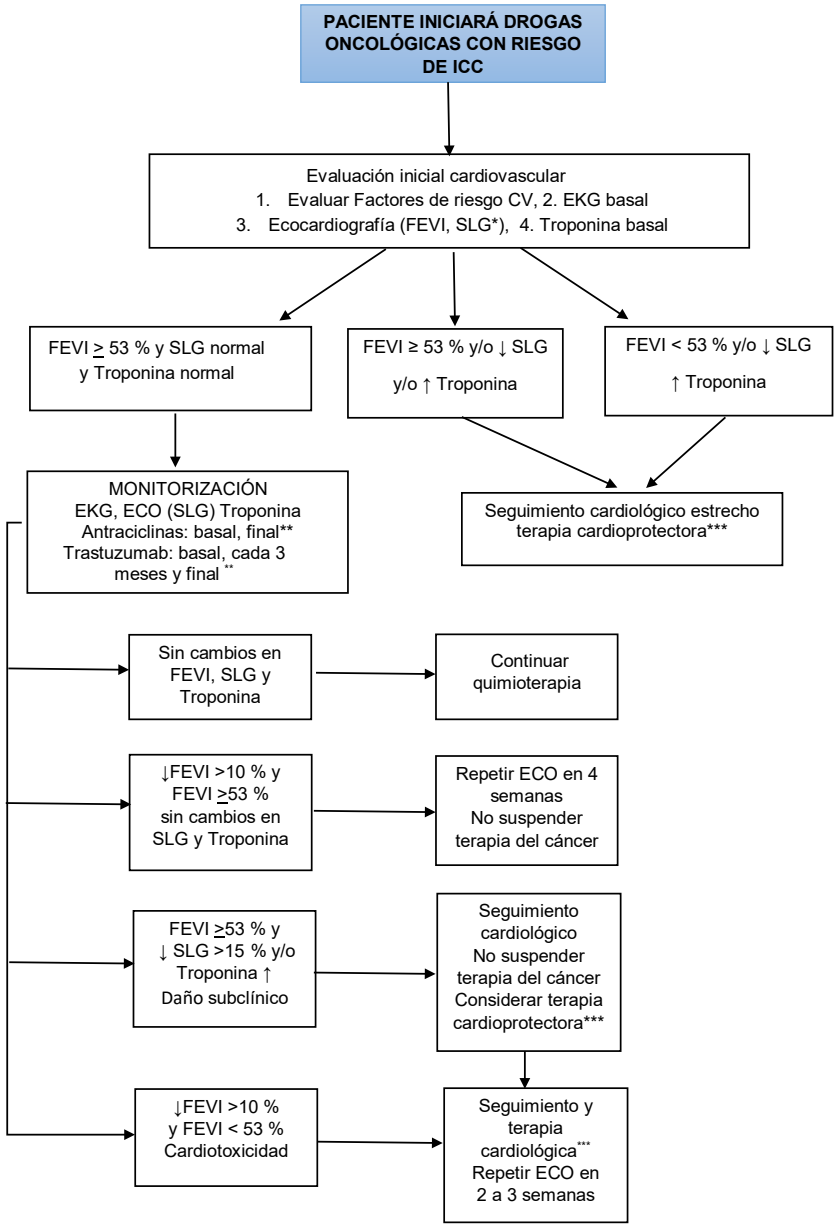


Figura 1. Flujograma de seguimiento de paciente que recibirá antraciclínicos o trastuzumab
* Ideal Strain Longitudinal Global
**En caso determinado, seguimiento más continuo
*** Iniciar drogas cardioprotectoras

El consenso de expertos para la evaluación de imágenes de múltiples modalidades del paciente adulto durante y después de la terapia oncológica recomienda un ecocardiograma basal (ecocardiografía 3D y SLG, si la tecnología está disponible) que incluya el cálculo de la FEVI [21,22].

Antraciclinas:

1. Recomendaciones con FEVI <45% del basal:
   - Medirla a los 250 a 300 mg/m^2 de dosis acumulada de doxorrubicina.
   - Medirla a los 450 mg/m^2 de dosis acumulada.
   - Medirla antes de cada dosis después de los 450 mg/m^2 de dosis acumulada.
   - Descontinuar temporalmente la quimioterapia si hay una caída ≥10 % de la FEVI basal o la FEVI es <45 %.

2. Recomendaciones
   - Si hay una caída ≥10 % de la FEVI basal o la FEVI es <45 %.
     Interrumpir 1 mes y revaluar
   - Reiniciar si la FEVI es >45 %.

Trastuzumab:

Tener una FEVI <45% se asocia como factor de riesgo para desarrollar la falla cardiaca. Por ello, al inicio de un régimen con este tipo de medicación siempre se debe:

1. Tener una FEVI basal con ecografía 3D (idealmente) o ecografía 2D.
2. Evaluación del Strain Longitudinal Global (SLG) por ecocardiografía de rastreo de moteado *(Speckle Tracking)*.
3. Medición de troponina I.

Se debe remitir a cardiología si:

1. FEVI < 53 % (Considerar confirmación con RNM).
2. SLG menor de límite inferior normal.
3. Troponina I positiva.

Se realiza seguimiento cada 3 meses durante la terapia si:

1. FEVI > 53 %.
2. SLG mayor del límite inferior normal.
3. Troponina I negativa.

Interrumpir 1 mes y revaluar:

1. Si la FEVI disminuye más del 15 % o FEVI < 40 %
2. Reiniciar si FEVI > 40 %

Identificación temprana de disfunción cardiaca relacionada con la terapéutica del cáncer (DCRTC):

La vigilancia y detección de DCRTC se realiza mediante el uso de la FEVI derivada de la ecocardiografía y, más recientemente, de imágenes de deformación miocárdica *(Strain)*; estableciendo el estadio B de insuficiencia cardiaca, y se pueda iniciar la terapia respectiva; el cálculo exacto de los volúmenes del VI en la evaluación de la remodelación del VI; y la identificación potencial de situaciones donde los cambios en las condiciones de carga pueden estar jugando un papel en los cambios de la FEVI o de la deformación miocárdica. El cálculo preciso de la FEVI debe hacerse con el mejor método disponible en el laboratorio de ecocardiografía (idealmente, ecocardiografía 3D) [23,24].

Estrategias cardioprotectoras con antraciclinas:

- Alterar estructura de la antraciclina (epirubicina)
- Cambios en la farmacocinética (preparaciones liposomales que eviten el ingreso al endotelio y al miocardio, pero sí puede difundir al tumor) .
- Modificar la pauta de administración (Infusión continua 24-96 h vs bolos).
- Agentes cardioprotectores (dexrazoxano que actúa como quelador del hierro y reduce la mortalidad tanto en niños como adultos, sin disminuir el efecto de la quimioterapia).

Manejo temprano de la cardiotoxicidad: Individualizado

1. Descontinuar la quimioterapia temporalmente.
2. Iniciar Inhibidores de la ECA/ARA II, o betabloqueadores tipo carvedilol y nebivolol.
3. Estatinas de alta potencia según algunos estudios in vitro.
4. Inhibidores de la aldosterona, hay estudios iniciales.

Monitorización a largo plazo:

No hay acuerdo en cómo realizarlo. Hay que establecer el riesgo de toxicidad y los de alto riesgo (dosis recibida de antraciclinas >250 mg/m^2 o ≥35 Gy de radioterapia torácica o terapias combinadas). Se propone realizar un ecocardiograma a los 2 años de finalizado el tratamiento y después cada 5 años, y en mujeres debe realizare antes y al final de la gestación.

EXÁMENES AUXILIARES:

a) Ecocardiografía: Es la técnica de elección para valorar la función cardiaca. A través de la ecocardiografía se pueden obtener la siguiente información:

1. Evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo, para lo cual se pueden determinar: la función diastólica del ventrículo izquierdo a través del patrón de llenado mitral (onda E/onda A), el *doppler* tisular, relación E/e´.
2. Índice de rendimiento cardiaco o TEI que expresa un valor en relación a la función sisto-diastólica del ventrículo izquierdo.
3. Fracción de eyección: que es el valor de referencia de la función cardiaca, para lo cual se utiliza el método de Simpson. La FEVI por técnica tridimensional tiene menos variabilidad (5,8 %) [25]. Una reducción del 10 % de la FEVI define la cardiotoxicidad. Su mayor limitante

entre otros es que tiene baja sensibilidad para detectar cambios menores de la función cardiaca y no sirve como un elemento de pronóstico en el paciente en tratamiento oncológico.

4. *Strain* o deformación miocárdica y la velocidad de deformación o *strain rate*. El más utilizado es el Strain Longitudinal Global (SLG), y una reducción en más del 15 % del valor basal se considera indicador de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo (estadio B de la insuficiencia cardiaca) y sugiere como el mejor predictor de cardiotoxicidad [26].

b) Técnicas imagenológicas adicionales:

1. Resonancia magnética nuclear:
   Se puede utilizar en casos en que las imágenes por ecocardiografía no fuesen adecuadas. Permite evaluar con mayor exactitud que la ecocardiografía la función cardiaca.
2. Medicina nuclear:
   Permite una mejor evaluación de la fracción de eyección; sin embargo, se somete al paciente a radiación ionizante.

c) Biomarcadores: las troponinas sirven para detectar precozmente el daño del cardiomicito y es un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, por lo que se recomienda tener un control basal y controles posteriores según protocolos. El más utilizado es la troponina I. La evaluación integral de la fracción de eyección, el SLG y troponina I pueden permitir detectar la disfunción ventricular subclínica y establecer una terapia cardioprotectora evitando el mayor daño de la función cardiaca. Los péptidos natriuréticos permiten una evaluación de estados de sobrecarga de volumen en las cavidades cardiacas, presentes en la disfunción de ventrículo izquierdo; su valor puede aumentar cuando la insuficiencia cardiaca está en estadio subclínico [27].

d) Biopsia endomiocárdica: es el método más seguro para diagnosticar el daño miocárdico; sin embargo, es un procedimiento invasivo que los pacientes no aceptan con facilidad.

CASO CLINICO

Mujer de 17 años de edad, natural y procedente de Lima. Acude a Consultorio Externo del INEN el 17-9-2018 por dolor en pierna izquierda de 2 meses de evolución. Sin antecedentes cardiovasculares de importancia. Asintomática cardiovascular: no angina de pecho, no palpitaciones, tolera el decúbito, no falta de aire.

Fue diagnosticada de osteosarcoma primario tibial proximal izquierda el 25 de setiembre del 2018. TEM de tórax no metástasis. Inició quimioterapia el 22 octubre del 2018 con adriamicina (37,5 mg/m^2) y cisplatino (60 mg/m^2). Luego MAP: metotrexate, doxorrubicina y platino (mayo a julio 2019). El 19 de agosto del 2019 se realiza evaluación por uso de antraciclinas (450 mg/m^2).

Examen físico

PA: 100/60 mmHg. Frecuencia cardiaca :90 lat/min
Peso 52 kg. Talla: 1,61 m
Ruidos cardiacos rítmicos y regulares
No tercer ruido. No soplos
Miembros inferiores: sin edemas. Pulsos periféricos: normales
Radiografía de tórax: normal
Electrocardiograma: normal

Exámenes auxiliares:

Ecocardiografía: Función sistólica de ventrículo izquierdo normal. Fracción de eyección 60%. Strain Longitudinal Global (SLG) – 15 %
Troponina I: 115 ng/mL (VN: 34 ng/L)

Conclusión: disfunción ventricular izquierda asintomática. Se indica carvedilol 6,25 mg/día por tres meses.

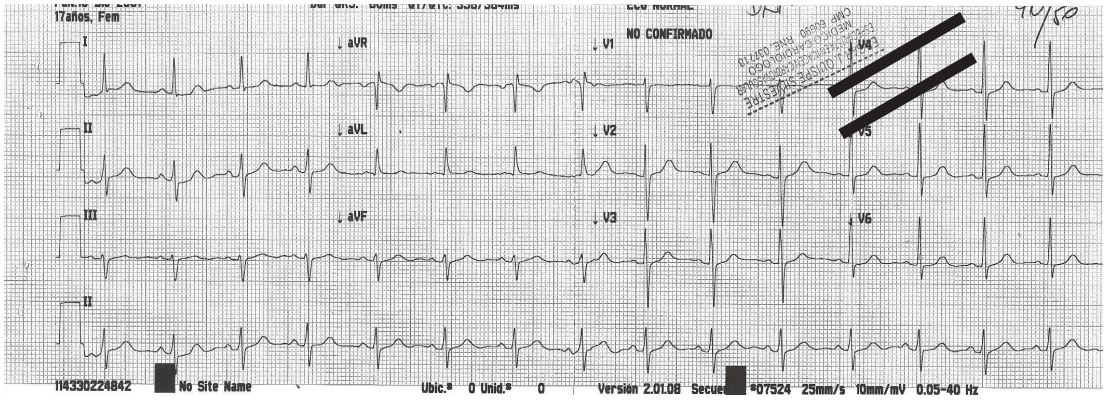


Figura 2. Electrocardiograma dentro de límites normales

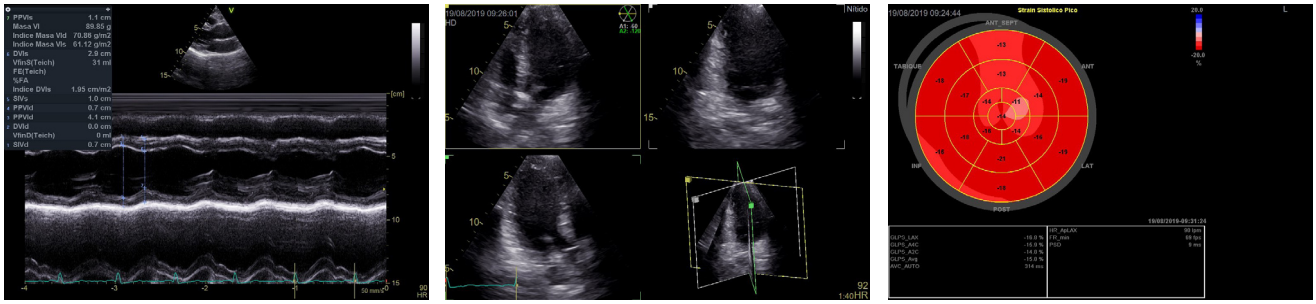


Figura 3 A, B, C. Ecocardiografia y Strain Longitudinal Global

Seguimiento:
Control el 26-11-2019 asintomática cardiovascular.

Ecocardiografía:
Función sistólica de ventrículo izquierdo normal.
Fracción de eyección 62 %. SLG – 20 %. Troponina I: 19 ng/mL (VN 34 ng/L).

DISCUSIÓN

El caso que se presenta es un ejemplo de la situación actual de un numeroso grupo de pacientes oncológicos. La supervivencia de los pacientes con cáncer crece cada vez más, lo cual es un logro en el campo de la medicina. Una enfermedad que hasta no hace mucho era sinónimo de muerte, en las dos últimas décadas ha tenido un cambio muy importante gracias a la detección cada vez más temprana, a los nuevos tratamientos que incluyen nuevos avances en los procedimientos quirúrgicos, la nueva tecnología en la radioterapia y los nuevos fármacos. Así, en Canadá, entre el 2001 y 2010, la mortalidad en mujeres ha disminuido en 1,2 % por año y en hombres 1,8 % por año [28].

Sin embargo, muchos de los fármacos oncológicos y/o el uso de la radioterapia torácica tienen efectos colaterales sobre el corazón, que, con relativa frecuencia, ocasionan la muerte del paciente, después de recuperarse del cáncer. Esta condición clínica se conoce con el término de "cardiotoxicidad" que, en este momento, se puede prevenir, diagnosticar y tratar; por lo que surge una nueva subespecialidad, la Cardio-Oncología, que estudia las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncológicos, las cuales deben tratarse en las unidades de esta especialidad [17].

Las unidades funcionales de Cardio-Oncología son multidisciplinarias, participan oncólogos, cardiólogos, hematólogos, radioterapistas, especialistas afines, y enfermeras. Realizan la evaluación integral del paciente oncológico, establecen el estado de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad, plantean un diagnóstico lo más precoz posible, o definen una estrategia de tratamiento y seguimiento en el paciente que ya desarrolló un daño cardiaco hasta la supervivencia posterior [29]. Y una tarea final que ha sido la base del desarrollo de la medicina, la investigación y la divulgación del conocimiento que permita a los médicos mantenerse en la vanguardia de los grandes adelantos para la salud de la población [1,18]. El éxito de estas unidades interdisciplinarias radica en la colaboración entre sus miembros, que abordan el problema desde diferentes puntos de vista, pero con un solo objetivo, el paciente.

La medicina moderna ya no es la clásica profesión del tratamiento, debe ser de prevención. Precisamente, este caso clínico muestra a una paciente asintomática cardiovascular y con función cardiaca preservada, hasta no hace mucho tiempo no se le hubiera prestado mayor interés, y posteriormente hubiera desarrollado insuficiencia cardiaca, condición que implica una alta mortalidad. Sin embargo, en las unidades de Cardio-Oncología, al utilizar los nuevos protocolos y equipos de alta tecnología, emplea nuevos parámetros como Strain Longitudinal Global y la medición de troponina I que, en este caso, se encontraban alterados, y se estableció el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda asintomática. La paciente recibió el tratamiento respectivo y se evitó el avance a una insuficiencia cardiaca, cumpliendo así el objetivo de propugnar la prevención.

Contribuciones de los autores: ER, LA, EQ, RR y JB participaron en la concepción, realización, redacción y revisión de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzman AM, Retamal I, Vacarezza MJ, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología.

Rev Med Chile 2018; 146:68-77.
2. Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. Nat Rev Drug Discov. 2011; 10: 111-26.
3. T. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 309-25.
4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of Neoplastic Disease Clinical Evaluation with Special Reference to Childhood Leukemia.Cancer. 1967; 20 (3): 333-353.
5. Cardinale D. A new frontier: cardio-oncology. Cardiología. 1996; 41(9): 887-91..
6. López-Fernández T, García AM, Beltrán A, Montero A, García R, Mazón P, et al. Cario-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(6): 474-86.
7. Smith L, Cornelius V, Plummer C. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer. 2010; 10: 337.
8. Morales-Yera R, Sierra-Pérez L, Triana-Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. 2018; 10(1): 68-77.
9. Ruiz-Mori E, Pacheco C. Manual de Cardion Oncología. 1a ed. Lima: Unigraph; 2018. Capítulo 3: Medicamentos Quimioterápicos y corazón; p. 13-28.
10. Cárdenas-Cardós R. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. GAMO. 2009; 8(3): 3-7.
11. Ruiz.Mori E, Ayala-Bustamante LA, Burgos-Bustamante J. Insuficiencia cardiaca por quimioterapia. Rev Soc Per Med Interna. 2016; 29(2): 59-64.
12. Yeh E, Ewer M, Moslehi J, Dlugosz-Danecka M, Banchs J, Chang H-M et al. Mechanisms and clinical course of cardiovascular toxicity of cancer treatment I. Oncology. Seminars in Oncology. 2019; 46: 397-402.
13. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012; 18: 1639-42.
14. Cardinale D, Barac A, Torbicki A, Khandheria B, Lenihan D, Minotti G. Cardio-oncological management of patients. Seminars in Oncology. 2019; 46: 408-13.
15. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity. Clin Transl Oncol. 2019; 21(1): 94-105.
16. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Arg Cardiol. 2013; 81(5): 1-64.
17. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. Rev Med Clin Condes. 2012; 23(6): 772-81.
18. Ganame J, Lepori A. Cardiotoxicidad posquimioterapia: la magnitud del problema. Revista CONAREC. 2017; 33(138): 16-21.
19. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J. 2013; 34: 1102-11.
20. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2017; 35: 893-911.
21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27: 911-39.
22. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. J Am Coll Cardiol Img. 2018; 11: 1059-68.
23. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017; 18: 930-6.
24. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59 % treated with anthracyclines. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015; 16: 977-84.
25. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 77-84.
26. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberas R. Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. Rev Urug Cardiol. 2016; 31: 266-76.
27. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. Jpn J Clin Oncol. 2017; 47(8): 678-82.
28. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. Can J Cardiol. 2016; 32: 831-41.
29. Nhola L, Villarraga H. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(7): 583-9.

Correspondencia:
Enrique Ruiz Mori
Dirección: Daniel A. Robles 234. Pueblo Libre, Lima
Teléfono: 998788580
Correo electrónico: cruizm@usmp.pe

Recibido: 21 de diciembre de 2019
Evaluado: 06 de febrero de 2020
Aprobado: 12 de febrero de 2020

© 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
Enrique Ruiz-Mori https://orcid.org/0000-0003-1248-5482
Leonor Ayala Bustamante https://orcid.org/0000-0002-1445-3268
Edgar Quispe Silvestre https://orcid.org/0000-0003-4431-1882
Rowel Rolando Rivas Flores https://orcid.org/0000-0002-7410-019X
Jorge Vicente Burgos Bustamante https://orcid.org/0000-0001-8848-7586

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 Martin 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 Martin 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 a los Requerimientos uniformes para los manuscritos remitidos a las Revistas Médicas y Normas de 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, con tipo de letra Arial, tamaño de fuente 10 puntos, a espacio simple, con márgenes de 25 mm y en formato Microsoft Word.
- Las tablas e imágenes deben estar incluidas en el texto al que corresponden (Tabla 1, Figura 1).
- El texto debe cumplir con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las Normas para autores del formato Vancouver.
- Se deben considerar las recomendaciones del Comité de Ética en Publicación (Committe on Publication Ethics) (www.publicationethics.org).
- Incluir el formato de conflicto de intereses del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

ENVÍO DE ARTÍCULOS

Los artículos se enviarán a la revista a través del sistema 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.horizontemedicina.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) Podrá seguir el proceso de su artículo a través del sistema OJS.

DOCUMENTACIÓN OBLIGATORIA

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 Horizonte Médico (Lima) (cover letter), en la que solicita la evaluación de su artículo.
2. Declaración Jurada y autorización para publicar, debidamente llenada y firmada por los autores. En ella, el autor reconoce que el artículo presentado es propiedad intelectual y que no ha sido publicado ni presentado para evaluación en otra revista y cede los derechos de autor a Horizonte Medico (Lima) una vez que el artículo sea aceptado para su publicación.
3. Formulario de conflictos de interés (COI) recomendado por el ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) (http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.zip) debidamente llenado. El autor corresponsal debe remitir el formulario de cada uno de los autores.
4. Formulario de originalidad.
5. Copia del documento que certifica que el artículo es de conocimiento de las autoridades de la institución en la que labora el autor.
6. Filiación: Cada autor incluirá solamente una filiación institucional y una académica (si corresponde) que incluyan la ciudad y el país, con la siguiente estructura: Nombre de la institución, dependencia, subdependencia. Ciudad, país. Además, cada autor debe señalar su profesión y el mayor grado académico obtenido (p. ej. Médico especialista en Cardiología, doctor en Medicina). Términos como jefe de servicio, candidato a, consultor, docente o profesor no se aceptarán.
7. Contribuciones de autoría: Se debe indicar la contribución individual de cada autor en la elaboración del manuscrito.
8. Fuente de financiamiento: Debe incluir la entidad financiadora, nombre del proyecto financiado y el número de contrato de financiación.
9. Datos de correspondencia: Debe incluir correo electrónico personal o institucional del autor corresponsal, dirección postal número telefónico o móvil.
10. Identificador persistente de investigador u ORCID, que es la dirección electrónica del ORCID iD del autor en la que figuran los datos de formación profesional y publicaciones (como mínimo), y que tiene la siguiente estructura: https://orcid.org/0000-0000-0000-0000. Si el autor no cuenta con el ORCID iD, puede crearlo en el sitio: https://orcid.org.

11. Si la investigación se ha presentado en un evento científico o es parte de una tesis o de un trabajo técnico, esta información debe constar en el manuscrito y colocar una cita debajo del título.

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

La publicación de un artículo en Horizonte Médico (Lima), en sus diferentes secciones, no significa que el Comité Editor necesariamente se solidarice con las opiniones expuestas en el manuscrito o con la posición de 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 o publicación de los artículos enviados.

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 presenta a solicitud del director 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: Es un artículo de investigación inédito sobre un tema relacionado con los campos científico, técnico, humanístico o ético deontológico de la medicina. El artículo original tiene las siguientes secciones: resumen estructurado (en español e inglés), palabras clave, introducción, materiales y métodos (que incluye lo siguiente: Diseño y población de estudio, Variables y mediciones, Análisis estadístico y Consideraciones éticas), discusión y resultados. El resumen tiene un máximo de 300 palabras y está organizado en objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusiones. El artículo original puede tener, como máximo, 3500 palabras, 6 tablas o figuras, y un mínimo de 20 referencias bibliográficas.

Original breve: Es un manuscrito de investigación original que, por sus objetivos, diseño y resultados, puede ser publicado de manera abreviada. La estructura de un original breve es la siguiente: resumen no estructurado (hasta 150 palabras), palabras clave, introducción, el estudio (que incluye "hallazgos" para mostrar los resultados), discusión y 10 referencias bibliográficas como mínimo. Puede incluir de cinco a seis figuras o tablas. Tiene un máximo de 2000 palabras.

Artículo de revisión: Este artículo ofrece una revisión detallada, objetiva, actualizada y sistematizada de un tema determinado que incluye, además, evidencias científicas, y que es realizada por un experto en el tema. Debe redactarse según el siguiente esquema: resumen no estructurado en español e inglés (máximo de 250 palabras); palabras clave, Introducción, estrategia de búsqueda (bases de datos consultadas, palabras empleadas para la pesquisa, artículos seleccionados), cuerpo del artículo, conclusiones, y un mínimo de 30 referencias bibliográficas. Tiene un máximo de 4000 palabras y cinco figuras o tablas.

Caso clínico: En esta sección se considerarán los casos que hagan una aportación considerable a los conocimientos médicos. Es una discusión de un caso de clínica médica o quirúrgica de interés diagnóstico, de observación poco frecuente o de evidente interés para la comunidad científica que amerite su publicación, por ejemplo, la discusión del primer caso de dengue en Lima. Se debe redactar según el siguiente esquema: resumen no estructurado (hasta 150 palabras), introducción breve, caso clínico, discusión y 10 referencias bibliográficas como mínimo. La extensión total del artículo, incluyendo referencias bibliográficas, no debe ser mayor de seis páginas escritas en una sola cara. Puede tener, como máximo, 1500 palabras y cuatro figuras o tablas.

Artículo de opinión: Manuscrito que se caracteriza por la exposición y argumentación del pensamiento de una persona reconocida acerca de un tema relacionado con la medicina. Por ejemplo, la atención primaria de salud descrita por el representante de la OPS en el Perú. Tiene una extensión no mayor de seis páginas escritas en una sola cara.

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. No debe extenderse más de ocho páginas escritas en una sola cara.

Semblanza: Es un 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 páginas escritas en una sola cara.

Carta al editor: El objetivo de este manuscrito es enriquecer un artículo publicado en la revista Horizonte Médico (Lima), en sus dos últimos números. Se permite hasta cinco autores, una extensión de dos páginas y hasta 800 palabras. El número máximo de referencias bibliográficas es diez.

Todos los manuscritos deben incluir de tres a cinco palabras clave (key words), en español e inglés. Para definirlas, consultar los descriptores de salud BIREME (http://DeCS.bvs.br/) para palabras clave en español, y MeSH NLM (http://nlm.nih.gov/mesh/) para palabras clave en inglés. Los artículos originales tienen un resumen estructurado (objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusiones). En otros tipos de artículo, el resumen no es estructurado.

Tabla 1. Características de los manuscritos

Tipo de artículo	Total de palabras	Resumen	Referencias bibliográficas (como mínimo)	Tablas / figuras
Original	3500	300	20	5-6
Original breve	2000	150	10	4
Revisión	4000	250	30	5
Caso clínico	2300	150	10	4-5
Carta al editor	500-800	-----	*10	1

CONSIDERACIONES DE FIGURAS Y TABLAS

- **Figura:** Son dibujos, mapas, fotografías, diagramas, gráficos estadísticos, esquemas o cualquier ilustración que no sea tabla. La resolución y el formato de las figuras se detallan en la tabla 2. Se numeran de manera consecutiva según la primera mención el texto. Si la figura se ha publicado anteriormente, se debe citar la fuente original y presentar el permiso escrito para la reproducción del material. La autorización del titular de los derechos de autor es necesaria, la única excepción son los documentos de dominio público.

Tabla 2. Características de las figuras

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

- **Tabla:** Las tablas deben contener la información necesaria, tanto en el contenido como en el título para poder interpretarse sin necesidad de remitirse al manuscrito. Se recomienda comprobar que los datos mostrados no duplican los resultados descritos en el texto. Las tablas se presentan en formato Word o Excel (no como imágenes), se numeran de forma consecutiva y con números arábigos. Deben tener solo líneas horizontales para separar el encabezado del cuerpo de la tabla, en ningún caso se deben incluir líneas verticales. Los significados de las abreviaturas y los símbolos empleados en ellas deben ser explicados al pie de cada una. Si una tabla incluye datos (publicados o no) de otra fuente, es necesario tener autorización para reproducirlos, y se debe mencionar este hecho al pie de la tabla.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias bibliográficas deben insertarse en el texto ordenadas correlativamente según su aparición, y se escriben de acuerdo a las Normas de Vancouver. El autor debe considerar solo aquellas fuentes a las que recurrió en la redacción del manuscrito. Las referencias se numeran consecutivamente según el orden en que se mencionen por primera vez en el texto, en números arábigos, en superíndice y entre paréntesis. Si hay más de una cita, se separan mediante comas, pero si fueran correlativas, se menciona la primera y la última separadas por un guion. Si el texto consultado tiene más de seis autores, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al (en redonda).

III. CONSIDERACIONES ÉTICAS EN INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN

1. ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

La revista Horizonte Médico (Lima) sigue los estándares de ética vigentes en la investigación y publicación científica durante el proceso de revisión o posterior a ello. En las investigaciones realizadas en seres humanos es imprescindible mencionar en el artículo si el protocolo de investigación fue aprobado por un comité de ética institucional, previo a su ejecución, y si respeta las normas éticas de la Declaración de Helsinki (actualizada al 2013).

La aprobación de un comité de ética institucional es necesaria en los siguientes casos: investigaciones en seres humanos, e investigaciones que empleen material biológico humano o datos de personas que puedan permitir su identificación (registros médicos).

Las investigaciones con bases de datos secundarios de acceso público (revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios biométricos), de salud pública (vigilancia y evaluación de programas) y los estudios de brotes o

emergencias sanitarias no requieren de la aprobación del comité de ética de la institución en que se realiza la investigación.

Las faltas éticas más frecuentes en las publicaciones son plagio, autoría honoraria o ficticia, manipulación de datos e intento de publicación duplicada o redundante. Para detectar del plagio o similitud de copia, la revista utiliza el programa TURNITIN.

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 – CIOMS, American College of Epidemiology Ethics Guidelines, Health Research Ethics Authority – Canada y el Committe on Publication Ethics (www.publicationethics.org).

2. CRITERIOS DE AUTORÍA

El Comité Editor de la Revista Horizonte Médico fundamenta el reconocimiento de autoría en las recomendaciones del ICJME, que establecen que el autor de un artículo cumple los siguientes criterios:

1. Aporte sustancial a la concepción o el diseño del manuscrito, así como en la adquisición, análisis o interpretación de los datos obtenidos.
2. Participación en el diseño de la investigación o en la revisión del contenido.
3. Aprobación en la versión final del artículo.
4. Asume la responsabilidad de todos los aspectos del artículo y garantiza la exactitud e integridad de cualquier parte del trabajo y que estén adecuadamente investigadas y resueltas.

Para ser reconocido como autor se deben cumplir los cuatro criterios mencionados, lo que debe reflejarse en la sección Contribuciones de autoría. De acuerdo a los planteamientos del ICMJE, si un participante solo interviene en la consecución de fondos, la recolección de datos o la supervisión del grupo de investigación, la condición de autor no se justifica y debe ser registrado en la sección Agradecimientos.

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 a 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 (de la institución y externos), que son expertos del mismo campo de los autores. La participación de los revisores en todos los casos es anónima y ad honorem.

La revisión por pares se realiza con el método de doble ciego (double blind peer review), es decir, los evaluadores no conocen la identidad de los autores de los artículos, y los autores no conocen la identidad de los evaluadores.

Los manuscritos remitidos para las secciones de artículos originales, original breve, revisión, caso clínico y artículo de opinión son evaluados por pares revisores. El editorial, historia, semblanza y carta al editor son evaluados solo por el Comité Editor, salvo los casos que requieran una evaluación de un revisor externo.

La calificación de los pares revisores puede ser: a) recomendar la publicación sin modificaciones; b) se debe publicar después de realizadas ciertas correcciones y mejoras; c) se debe rechazar por el momento, pero con recomendaciones para su revisión y presentación de una nueva versión; d) se rechaza con observaciones invalidantes.

Con base en 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 del artículo, señalar los cambios realizados y responder a los comentarios de los revisores en un plazo de treinta días.

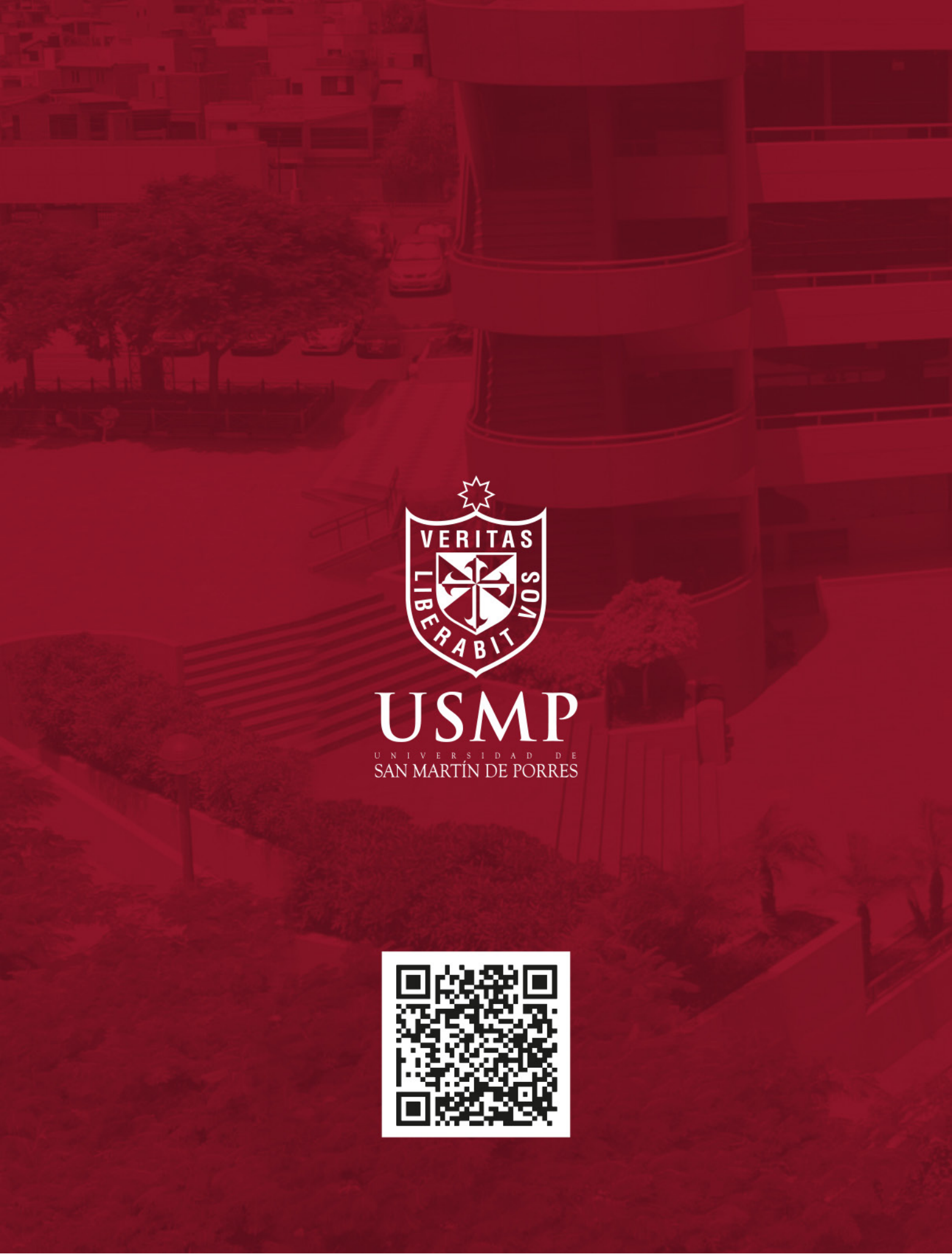
Es potestad del Comité Editor volver a enviar el artículo corregido al par revisor antes de considerar su publicación. Si las sugerencias realizadas se han resuelto favorablemente, se procederá a publicar el artículo.

El tiempo promedio del proceso editorial, desde la recepción del artículo hasta la publicación, varía entre dos a cuatro meses.

PROCESO FINAL

Los artículos que son aprobados pasarán al proceso final de edición. Las pruebas de imprenta serán presentadas a los autores para su revisión. Los autores únicamente podrán realizar cambios en la corrección de estilo y la traducción, pero no de contenido y deberán devolver las revisiones en un plazo de siete días, de no ser así, se dará por aceptada la versión final.

CALENDARIO DE EVENTOS


VERITAS
LIBERABIT VOS
USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES