

ISSN: 2529-850X



Journal

of Negative & No Positive Results

Incluida en:



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

SUMARIO

Editorial

- 219 **Resultados “no positivos” y resultados “negativos”: ¿Por qué cuentan?**
Gonzalo Martín-Peña y Angeles Franco-López

Artículo Especial

- 222 **La cara oculta de la investigación.**
Ángeles Franco-López, Ignacio Jáuregui-Lobera y Jesús M. Culebras

Original

- 226 **Modelo de cálculo de la huella de carbono para el sistema Mexicano de alimentos equivalentes.**
Salvador Ruiz Cerrillo
- 233 **Análisis y evaluación del coste del tratamiento anti-TNFalfa en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Dosis individualizadas frente a comercializadas.**
Félix Gómez-De Rueda, Laura Robles-Rodríguez, M^a Eugenia Tena-Sempere, Ana María López-López, Fernando Zafra-López, Inmaculada Elósegui Horno, José María Jover-Casas, M^a José Rodríguez-Sanz, Florentina Horno-Ureña
- 240 **Acción insecticida más tardía con bioproductos de tres plantas para el control del gorgojo pardo *Acanthoscelides obtectus*.**
Leónides Castellanos González, Mayedín Lorenzo Cruz, Roquelina Jiménez Carbonell

Revisión

- 245 **Revisión de la evidencia científico-técnica disponible con respecto a citología líquida.**
Alberto Frutos Pérez-Surio, Edgar Fernández-Alonso
- 260 **Los beneficios conocidos de la lactancia materna exclusiva en la prevención de enfermedades transmisibles no tienen el impacto positivo esperado.**
Martha Izbeth Cerón Sandoval, Horacio Gabriel Dorantes Peña, Eli Mireya Sandoval Gallegos, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma

Carta al Director

- 264 **Reflexión acerca de la Declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación.**
Eduardo Benigno Arribalzaga

Obituario

- 266 **In Memoriam Luis Hernando Avendaño (1926-2017)**
Jesús M. Culebras y Ángeles Franco-López

Journal

of Negative & No Positive Results

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

Director

JESÚS M. CULEBRAS

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía*
culebras@jonnpr.com

Journal of Negative and No Positive Results es una revista internacional, sometida a revisión por pares y Open Access, *Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina*, (CIF G24325037) que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia.

Journal of Negative and No Positive Results is an international rapid peer-reviewed journal, open access, *official organ of the Association for the Progress of Biomedicine (CIF G24325037)*, focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v01%20Mayo%202016.pdf>

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v01%20May%202016.pdf>

Dirección postal

Research and Science S.L.
Artistas 51, 2º 6
28020 Madrid (España)

SopORTE editorial

Luis Vicente Vacas
C/ San Emilio 28, Bajo 1
28017 Madrid (España)

Contacto principal

contacto@jonnpr.com

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: luis.vicente@jonnpr.com

Dep. Legal: Exento según R.D. 635/2015

ISSN-L: 2529-850X

Journal

of Negative & No Positive Results

Director

JESÚS M. CULEBRAS

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía*
culebras@jonpr.com

Community Manager

ANTONIO CRUZ

*Neurólogo de la Unidad de Ictus Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Scientific Advisor Neurologic International*
community@jonpr.com

Comité Editorial

Roxana Bravo

Centro Nacional de Planeamiento Estratégico
(CEPLAN), (Perú).
insgastronomia@gmail.com

Luis Collado Yurrita

Departamento de Medicina, Universidad Complutense
de Madrid (España)
lcollado@ucm.es

Mauricio Di Silvio

Dirección de Educación y Capacitación del Hospital
General de México, (México)
disilviomaucio@gmail.com

Abelardo García de Lorenzo

acCatedrático y Director de la Cátedra de Medicina
Crítica y Metabolismo-UAM. Jefe de Servicio de
Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz-
Carlos III. Madrid. Instituto de Investigación IdiPAZ
(España)
aqdl@telefonica.net

Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León,
(España)
jgonga@unileon.es

José Antonio Irlés Rocamora

UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Ntra Sra de
Valme Sevilla. (España)
josea.irlés.sspa@juntadeandalucia.es

Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias)
(España)
beatrizjg86@gmail.com

Ignacio Jáuregui Lobera

Departamento de Biología Molecular e Ingeniería
Bioquímica. Área de Nutrición y Bromatología.
Universidad Pablo de Olavide. Sevilla (España)
ijl@tcasevilla.com

Arturo Jiménez Cruz

Facultad de Medicina y Psicología y Universidad
Autónoma de Baja California, (México)
ajimenez@uabc.edu.mx

Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Complejo
Asistencial Universitario de León (España)
fjorqueraplaza@gmail.com

Emilio Martínez de Vitoria

Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y
Tecnología de los Alimentos "José Mataix" (INYTA).
Universidad de Granada. Armilla Granada. (España)
emiliom@jonpr.com

José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León.
León (España)
jlmauriz@unileon.es

Juan José Nava Mateos

Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal de Madrid
(España)
navamateos@gmail.com

Pedro Luis Prieto Hontoria

Universidad SEK. Facultad de Salud y Ciencias de la
Actividad Física. (Chile)
pedro.prieto@usek.cl

Amelia Rodríguez Martín

Catedrática de Salud Pública de la Facultad de
Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz
(España)
amelia.rodriquez@uca.es

Francisco J Sánchez Muniz

Académico de Número de la Real Academia Nacional
de Farmacia. Departamento de Nutrición. Facultad de
Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
(España)
frasan@ucm.es

Sergio Santana Porbén

Médico, Especialista de Segundo Grado en
Bioquímica Clínica, Máster en Nutrición en Salud
Pública, Profesor Asistente de Bioquímica, Editor-
Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación
y Nutrición. La Habana, Cuba
ssergito@jonpr.com

Javier Sanz Valero

Àrea d'Historia de la Ciència. Dept. Salut Pública,
Història de la Ciència y Ginecologia. Universitat Miguel
Hernàndez. Sant Joan d'Alacant (España)
jsanz@umh.es

Dan Waitzberg

University of Sao Paulo Medical School (Brasil)
dan.waitzberg@gmail.com

Carmina Wanden-Berghe

Hospital General Universitario de Alicante ISABIAL-
FISABIO
carminaw@telefonica.net

Journal

of Negative & No Positive Results

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

Journal of Negative and No Positive Results es una revista internacional que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia. La revisión de los artículos se realiza por pares. La filosofía de la revista es Open Access para facilitar el acceso universal a la información publicada.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de *Journal of Negative and No Positive Results*, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de *Journal of Negative and No Positive Results* podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la **Journal of Negative and No Positive Results**, con los comités de la revista, o temas actuales. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/las autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en los campos que son objeto de la revista. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad en los campos que son objeto de la revista.

Cartas al director. Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que realice:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, o sobre noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés en los campos que son objeto de la revista.

Extensión orientativa de los artículos				
Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Editoriales	---	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Cartas al director	---	400 palabras	1	5

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

Journal of Negative and No Positive Results publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante. Tanto para los artículos en español como en inglés se debe de incluir el resumen y las palabras clave en ambos idiomas en aquellos tipos de artículo que requieran resumen.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente, decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Journal of Negative and No Positive Results se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.jonnpr.com>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también se podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar en todos los casos el título en español e inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/las autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Se recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que se publicarán los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

Carta de presentación: Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.

- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de **Journal of Negative and No Positive Results**.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

Agradecimientos: Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/ jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Resumen: En consonancia a las normas de **Journal of Negative and No Positive Results**, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se

dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas. En los casos en que se debe incluir resumen se debe de hacer en los dos idiomas, español e inglés, en primer lugar irá el correspondiente al idioma del artículo.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. En los casos en que se debe incluir palabras clave se debe de hacer en los dos idiomas, español e inglés, en cada caso debajo del resumen en el idioma correspondiente.

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas. Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, y la investigación en general.

Introducción: Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.

- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

Figuras: Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Bibliografía: La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice y entre paréntesis. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

A continuación se indican los formatos de cita según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. Artículo original o revisión:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

2. Artículo original o revisión en suplemento:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. año;volumen(suplemento):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

3. Artículos pendientes de publicación:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. (pendiente de publicación aceptado "fecha de aceptación")

4. Libros y monografías:

Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

5. Capítulo de libro:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

6. *Informe científico o técnico:*

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

7. *Tesis doctoral:*

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

8. *Documentos legales:*

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen(número): página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Journal

of Negative & No Positive Results

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL

Editorial policy

Journal of Negative and No Positive Results is an international open-access peer-reviewed journal, focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

Articles should be submitted through the online management system. Manuscripts should be prepared according to the latest version of the International Committee of Medical Journal Editors' recommendations (available at <http://www.icmje.org>), and comply with the guidelines outlined therein. Failure to observe these requirements and instructions will inevitably result in a delay in the editorial process and could even result in rejection of the manuscript.

Furthermore, any works submitted that do not follow these guidelines will be sent back to their respective authors, so that they can amend any issues detected, before the editorial process can go on.

Submitted articles must be original and unpublished, and should not be under review in any other journal.

All manuscripts will be subjected to a standard anonymous peer review process. The editorial board shall send every author the reviewer's anonymous report, and they should respond in accordance with the recommendations received. Only then the manuscript will be approved. The editorial board reserves the right to reject any original work that they consider to be unsuitable and to propose any necessary amendments. The letters to the editor may be approved directly by the editor, upon report from the editorial board. Authors who consider an urgent publication of their work to be very important should specify this in their covering letter, including an appropriate justification. Based on the editorial board's judgment, these works shall undergo a priority review process. The statements and opinions expressed in the articles, including possible errors or falseness, are the sole responsibility of their author/s.

Approved articles become the property of *Journal of Negative and No Positive Results*, and they should not be partly or fully reproduced without their permission. Once their work is published, authors sign over exclusive rights to *Journal of Negative and No Positive Results* for the publication, reproduction, distribution, translation and public communication (in any media or format – audio, video, electronic files, etc.) of their work. Authors also grant *Journal of Negative and No Positive Results's* editorial board the right to include their article in national and international indexes or databases. A letter signing over rights to *Journal of Negative and No Positive Results* shall therefore be issued and sent, together with the original work via the online manuscripts management system.

Types of articles and length

Editorial. It may have a scientific or a professional focus based on topics related to the journal's scope, or even on current issues. An editorial may also be published on the author's/s' request and assessed by the editorial board (we recommend prior consultation with the journal's editor/director).

Original. Quantitative or qualitative research related to any aspect of investigation in the fields object of the journal. This type of article should include a brief text before the Introduction explaining the contribution of the study to scientific literature, so that a general outlook of the most relevant content can be offered to the readers (see delivery procedure, second document, contribution to scientific literature).

Original brief. Same features as Original publications but, published in a more concise way.

Review. Review work, preferably systematic, with or without meta-analysis, on relevant and up-to-date issues in the field object of the journal.

Letter to the Director. This section shall include any brief communication commenting on:

- Comments on an article previously published in the journal. Priority will be given to letters making reference to articles that have appeared in the previous edition of the journal and will therefore be published first.
- Comments on the editorial line of the journal, also comments related to current scientific issues, as long as they convey a clear interest in the fields object of the journal.

Recommended manuscript length				
<u>Type of article</u>	<u>Abstract</u>	<u>Text</u>	<u>Tables and figures</u>	<u>References</u>
Editorial	---	2.000 words	1	10
Original	250 structured words	3.500 words	6	30
Original brief	150 structured words	2.000 words	3	15
Review	300 structured words	6.000 words	6	150
Letter to the Editor	---	400 words	1	5

Presentation of manuscripts

Formal aspects of the article

Journal of Negative and No Positive Results publishes articles in Spanish and English. When submitted in English, the article must be previously reviewed by an English native speaker and it should always include abstract and keywords both in Spanish and English if required by type of article.

Text files should be sent in Word format, keeping an interline spacing of 1.5 in all sections, 2 centimeters margins and page numbering in the lower-right hand corner of the page. Abbreviations should be avoided in the title and abstract of the work. The first time an abbreviation appears in the text it must be preceded by the complete term it refers to, except in the case of metric units, which will be expressed in the International System of Units. Decimal figures should be separated from units using a comma and thousands should be indicated using a full stop (for articles in English). Articles in English should follow the corresponding punctuation marks (using a full stop for units and a comma for thousands).

Recommendations for publishing

Journal of Negative and No Positive Results adheres to the International Committee of Medical Journal Editors' latest version of Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (official version available at: <http://www.icmje.org/>).

When reporting clinical trials, the guidelines by the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, should be followed (available at: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>); the author/s must be registered under the Spanish registry of clinical studies (the identification code must be stated in the article to be published).

Adherence to ethical recommendations

Before any studies are sent in and whenever humans or animals are involved in the tests, previous evaluation and authorization from research or clinical trials committees must be obtained as well as confirmation of adherence to the basic principles of the *World Medical Association's* Helsinki Declaration (text available at: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

More specifically, it should be stated that patient's data were collected after signing an informed consent form whenever necessary. Furthermore, authors must state that they followed all the established protocols, from their respective health centres, to gain access to the clinical histories data in order to carry out this type of research/dissemination aimed at the scientific community. Each and every one of these conditions should be clearly detailed in the Methods section.

Submission procedure

Articles must be submitted online via the Website <http://www.jonnpr.com>, where all the information regarding the submission of works can be found. It is also possible to follow and track the status of submitted works through this Website.

Articles should be uploaded onto the system in several files:

- The first document should include the title page, a covering letter, an authorship statement, funding, acknowledgments and conflicts of interest.
- The second document should include the main body of text (abstract and key words, introduction, methods, results, discussion, references, tables and figures captions).
- Figures.

Detailed instructions can be found in the online submission system.

Review process: After reviews are received, authors should return, together with the revised version, a detailed explanation of all edits and changes incorporated (following recommendations by the experts' reports and those from the journal's editorial board).

First document

Title page: It should include the manuscript title, authors' information and their affiliations, the name and address of the corresponding author, the abstract word count and manuscript word count.

The title provides an accurate and concise description of the article, in one single sentence (generally no more than 15 words). Acronyms, codes and symbols which are not of common use should be avoided.

Title into English and Spanish must be included.

Authors will state their name (unabbreviated) followed by one (or two) surnames. The authors' institutional address should be specified on the next line. Authors' academic degrees/categories are not to be included. Group authorship requirement must be taken into account. We recommends authors define their "bibliographic name" with a single surname (two surnames linked by a hyphen where necessary), in order to prevent any possible confusion in the bibliographic references databases. Authors who include two surnames when sending the manuscript should be aware that both surnames will be published the heading of the article; the reference with the two surnames will be sent to the databases where it is indexed, and the journal shall bear no responsibility for possible confusions with subsequent references to the author.

The title page should list the corresponding author's name, complete address, phone number and e-mail. If approved, the postal address and e-mail will be shown on the first page of the article.

Word counts should be indicated specifying the number of words in the abstract in Spanish and English, and the total word count of the main text (first page, abstract, references, tables and figures excluded).

Cover letter: It should include a short paragraph presenting the main message of the article, its contribution to previous knowledge, its originality and relevance. The cover letter must state:

- The type of article, notwithstanding the final decision of the journal's editorial board.
- That the work has not been previously published, and it is not being reviewed by any other journal.
- That the appropriate permission to reproduce material that has already been published (if it is the case) has been obtained and that those permissions will be submitted to the journal once the work is accepted for publication.

- Indication and justification, when necessary, for the need to process the publication quickly due to the special relevance of the emerging data or because the data may rapidly become obsolete.

A statement indicating compliance with the journal's guidelines must also be included. This section should include declarations regarding any possible works that could be considered redundant, as well as any other occurrence that could be of relevance to the Editor in chief of ***Journal of Negative and No Positive Results***.

Statement of authorship: This section should include a paragraph that clearly specifies the contributions from each one of the authors, both the research work and preparation of the manuscript. The standard requirements for submitting manuscripts to scientific journals establish that authorships must be based on a substantial contribution, simultaneously granted to:

- The conception and design of the work, data collection or analysis, and interpretation.
- The writing of the article or its critical review through important intellectual contributions.
- The approval of the final version for publication.

All of these conditions must be fulfilled, as the exclusive participation in certain limited tasks such as the search for and collection of funds, the collection of data, or the statistical analysis, does not justify the authorship, neither does the general supervision of the work. The responsible author in charge must guarantee that all participants included fulfill the authorship criteria and that no one fulfilling the criteria is excluded.

Funding: Financial and material support to the study must be acknowledged, indicating the supporting body, agency, institution or company, as well as the project, agreement or contract number. In the event that no external funding is received, "No financial support was received for this study" should be stated.

Acknowledgements: This section may include the names of those individuals who are not eligible for authorship, but who have contributed to the study or to the article. Individuals or institutions having supported the study through their work or funding may equally be mentioned here. Individuals mentioned in the acknowledgements section must be informed and give their approval before being included in this section.

Conflicts of interest: All articles submitted must be accompanied by a declaration of any possible conflicts of interest from each one of the signatories. Conflicts of interest may be derived from work, research, financial relationship or moral issues. When submitting their manuscript, authors must indicate in writing the existence of any of these conflicts. The Editor in chief may require authors, affected by the conflict of interest, to extend upon or go into further detail whenever appropriate. It should also be explicitly stated in the article when there are no conflicts of interest by stating "No conflict of interest". The inclusion of this information is a *condicio sine qua non* for all of the types of articles previously described to be considered by the editorial board.

Second document (main body of the article)

Abstract: According to ***Journal of Negative and No Positive Results's*** guidelines some works must have an abstract (see section on types and length of articles). When a structured abstract is required, it should include the following sections: objective, method, results, conclusions. The abstract should 1) work as a substitute for the text when the latter is not available; 2) be developed in concise terms, with reference to the main ideas of the article; 3) not include references, materials or data which are not mentioned in the main text; 4) not use abbreviations. Abstracts should be written in both, Spanish and English, presenting first the one that corresponds to the main language of the article.

Key words: Three to ten key words are to be included at the end of the Abstract; these words will serve to identify the content of the work for its inclusion in indexes and databases. Unless it is not feasible, the key words should match the indications from the *Medical Subject Headings* (MeSH)

proposed by the *U.S. National Library of Medicine*, which are available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Key words should be written in both, Spanish and English, presenting first the one that corresponds to the main language of the article.

Contribution to scientific literature: Original articles should include a brief text explaining the contribution of the study, so that readers can have a general view of the most relevant contents. The content of the abstract must not be copied here. Abbreviations should not be included. It is advisable to include the following information:

- Description (200 characters maximum) detailing the contribution of the study to existing knowledge.
- A second paragraph (200 characters maximum) will explore the implications of the findings for future research.

Introduction: It must be as brief as possible, trying to justify the need for the presented work. The subject should be focused on current data. Only essential references should be included, mainly current topics, according to their relevance in relation to the aims of the study. It should not include data or conclusions from the published work. The last paragraph of the introduction will explain the work's objective/s.

Methods: This section should state the field of research, the period or duration, the characteristics of the series studied, the selection criteria and the techniques applied, with a precise description of how the study was carried out, the study design, inclusion and exclusion criteria, treatment guidelines, statistical analysis, etc., and it must include sufficient details for the repetition of the study based on the given information. In the case of reviews, we strongly recommend describing the references search, the inclusion and exclusion criteria, the method of quality assessment for the evidence found and the techniques used to assess the results.

Results: Description of the findings obtained with the materials and methods referred, detailing both positive and negative outcomes. Data can be mentioned in the text, or as tables and figures. The text must not include repeated data from the tables or figures. Only important observations will be highlighted or summarized, always in line with the study objective.

Discussion: Interpretation of the results, highlighting new and important aspects of the study and the conclusions derived from them. This section must establish the association of the observations described with other relevant studies. Authors may give their own opinions on the subject. This section should also include a discussion on the meaning and practical application of the results; the considerations of a possible inconsistency in the methodology and the reasons justifying the validity of the results; the association with similar publications and a comparison of the agreement and disagreement areas, together with indications and guidelines for future research. The discussion however should not become a review of the subject, with a repetition of concepts already presented in the introduction. A repetition of the study results should also be avoided. Also to be avoided are speculative statements and those without a solid basis on data.

Tables: Tables must be presented in separate pages including:

- Table numbering with Arabic numbers, corresponding to the numbering cited in the text.
- Heading at the top of the table and abbreviations or acronyms at the bottom.
- Just one table per page.
- Each column should have a heading. The content should be self-explanatory and included data should not be repeated in the text or in other tables or figures. The journal will admit tables occupying a maximum extension of one page. Therefore, in the case of very large tables, these will be divided in several parts, indicating it is a continuation for each of those parts.
- When including a statistical study, the table will show a footnote indicating the technique used and the level of significance, if it is not included in the text of the table itself.

Figures: Figures should include all kind of non-tabular material (morphology, algorithms, histograms, graphics, etc.) and should be cited consecutively in the text. Figures should be of an adequate resolution and high quality, with an arrow indicating the upper most section when they lack text. The legends or figures captions should be written on a separate page in the article file, after the tables, indicating their respective number in Arabic numerals. When pictures of patients are included, they should be shown in such a manner that the subjects cannot be identified.

References: References will be presented following the order of appearance in the text, tables or figures, with the corresponding correlative numbering in Arabic characters. When a reference citation is placed by a punctuation mark, the citation will precede the mark. In the text, numerals will keep a superscript format. References will be written as standard text, not as foot notes or final notes. Specific codes of programs for the processing of literature and references will not be accepted. Citations of journals in Spanish will maintain diacritical marks even if these are not kept as such in databases.

Only works with some relation to a specific section of the manuscript will be cited, and the authors will be responsible for an adequate bibliographic review of the existing knowledge within the subject of investigation. Reviewers will specifically check that every relevant reference has been taken into account.

Personal communications and unpublished data shall not be cited, but instead they will be referred to in the text. Original works accepted, but not published yet, may be included in the bibliographic references, with specification of the name of the journal, followed by the mention “accepted for publication” and the date of acceptance. In the case of articles previously published in digital media, the date of publication shall be indicated.

When citing, format and style “uniform requirements for manuscripts sent to biomedical journals” must be followed strictly, available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

The journals’ abbreviations should follow those listed in the *US National Library of Medicine*, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. When the journal is not included in database, the complete name of the journal should be written with no abbreviations.

The following reference formats are listed according to the type of document to be cited:

1. *Original article or review:*
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. Year;volume(number): first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.).
2. *Original article or review in supplements:*
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. Year;volume(supplement): first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.).
3. *Articles awaiting publication:*
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. (*awaiting publication* accepted “approval date”)
4. *Books and monographies:*
Author/s. Title. Edition. Place of publication: editorial; year.
5. *Chapter of a book:*
Author/s. Title of the chapter. In: Editor/s of the book. Title of the book. Edition. Place of publication: editorial; year.
6. *Scientific or technical report:*
Author/s. Title of the report. Place of publication: institution, publishing or sponsoring agency; year.
7. *Doctoral thesis:*
Author. Title. Edition. Place of publication: editorial; year.
8. *Legal documents:*
Title of the legal document. Name, number, (publication date) of the publication.

9. *Digital material:*

Original article or review of the digital journal:

Author/s. Title. International abbreviation of the journal [Internet journal]. Year [consultation date];volume(number):first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.)*. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

*When no numbering is available, there should be an indication of the approximate number of screens

Monography on the internet:

Author/s. Title [Internet monograph]. Edition. Place of publication: editorial; year [date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Web page:

Author/s. Page title [Web page]. Place of publication: Editor; Date of creation [Date of update; Date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Internet database:

Institution/author. Title [Internet database]. Place of publication: Editor; Date of creation [Date of update; Date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Journal

of Negative & No Positive Results

Sumario

Vol 2. Núm 6.
Junio 2017

Editorial

- 219 **Resultados “no positivos” y resultados “negativos”: ¿Por qué cuentan?**
Gonzalo Martín-Peña y Angeles Franco-López

Artículo Especial

- 222 **La cara oculta de la investigación.**
Ángeles Franco-López, Ignacio Jáuregui-Lobera y Jesús M. Culebras

Original

- 226 **Modelo de cálculo de la huella de carbono para el sistema Mexicano de alimentos equivalentes.**
Salvador Ruiz Cerrillo
- 233 **Análisis y evaluación del coste del tratamiento anti-TNFalfa en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Dosis individualizadas frente a comercializadas.**
Félix Gómez-De Rueda, Laura Robles-Rodríguez, M^a Eugenia Tena-Sempere, Ana María López-López, Fernando Zafra-López, Inmaculada Elósegui Horno, José María Jover-Casas, M^a José Rodríguez-Sanz, Florentina Horno-Ureña
- 240 **Acción insecticida más tardía con bioproductos de tres plantas para el control del gorgojo pardo *Acanthoscelides obtectus*.**
Leónides Castellanos González, Mayedín Lorenzo Cruz, Roquelina Jiménez Carbonell

Revisión

- 245 **Revisión de la evidencia científico-técnica disponible con respecto a citología líquida.**
Alberto Frutos Pérez-Surio, Edgar Fernández-Alonso
- 260 **Los beneficios conocidos de la lactancia materna exclusiva en la prevención de enfermedades transmisibles no tienen el impacto positivo esperado.**
Martha Izbeth Cerón Sandoval, Horacio Gabriel Dorantes Peña, Eli Mireya Sandoval Gallegos, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma

Carta al Director

- 264 **Reflexión acerca de la Declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación.**
Eduardo Benigno Arribalzaga

Obituario

- 266 **In Memoriam Luis Hernando Avendaño (1926-2017)**
Jesús M. Culebras y Ángeles Franco-López

Journal

of Negative & No Positive Results

Content

Volume 2. Issue 6.
June 2017

Editorial

- 219 **“No positive” and “negative” results: Why do they count?**
Gonzalo Martín-Peña y Angeles Franco-López

Special Article

- 222 **The far side of investigation.**
Ángeles Franco-López, Ignacio Jáuregui-Lobera y Jesús M. Culebras

Original

- 226 **Carbon footprint calculation model for the Mexican food equivalent system.**
Salvador Ruiz Cerrillo
- 233 **Analysis and evaluation of the cost of the treatment anti-TNFalfa in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Individualised front marketed dose.**
Félix Gómez-De Rueda, Laura Robles-Rodríguez, M^a Eugenia Tena-Sempere, Ana María López-López, Fernando Zafra-López, Inmaculada Elósegui Horno, José María Jover-Casas, M^a José Rodríguez-Sanz, Florentina Horno-Ureña
- 240 **Later insecticide action of bioproductos from three plants for controlling the brown weevil *Acanthoscelides obtectus*.**
Leónides Castellanos González, Mayedín Lorenzo Cruz, Roquelina Jiménez Carbonell

Revision

- 245 **Review of available scientific and technical evidence regarding liquid-based cytology.**
Alberto Frutos Pérez-Surio, Edgar Fernández-Alonso
- 260 **The known benefits of exclusive breastfeeding in the prevention of communicable diseases do not have the expected positive impact.**
Martha Izbeth Cerón Sandoval, Horacio Gabriel Dorantes Peña, Eli Mireya Sandoval Gallegos, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma

Letter to Editor

- 264 **Considerations about San Francisco Declaration on Research Assessment.**
Eduardo Benigno Arribalzaga

Obituary

- 266 **In Memoriam Luis Hernando Avendaño (1926-2017)**
Jesús M. Culebras y Ángeles Franco-López



Editorial

Artículo español

Resultados “no positivos” y resultados “negativos”: ¿Por qué cuentan?

“No positive” and “negative” results: Why do they count?

Gonzalo Martín-Peña¹ y Ángeles Franco-López²

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

² Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante. España

Consideramos como “*resultados positivos*” aquellos obtenidos de estudios en los que se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre dos grupos que, de forma espontánea o experimental, están sometidos a una exposición diferente sea cual fuere: tratamiento médico, quirúrgico, agente medioambiental (dieta, toxico, radiación, estilo de vida, etc.) o método diagnóstico. Estos estudios se publican con más frecuencia y facilidad que aquellos en los que no se encuentran estos resultados provocando, como todos sabemos un sesgo de publicación de estudios con “*resultados positivos*”.

Actualmente el interés y la necesidad de obtener resultados positivos y ver el trabajo publicado junto la disponibilidad de paquetes y técnicas estadísticas muy poderosas, como el análisis multivariante, tientan al investigador a realizar “excursiones de pesca indiscriminada de resultados”, analizar y reanalizar los datos hasta llegar a la tortura de los mismos sabiendo que si se torturan adecuadamente acabaran confesando un resultado “*positivo*”, aunque la validez del mismo sea cuestionable y favoreciendo aún más el sesgo de publicación de resultados positivos.

El mismo diseño de los estudios, que buscan el rechazo de la hipótesis nula a favor de la alternativa y de encontrar algo nuevo y distinto también ha contribuido al sesgo en la publicación de los estudios con resultados positivos en detrimento de los estudios con resultados negativos. Sabiendo además por la convención de una significación estadística de $p > 0,05$, hay un 5% de probabilidades de que los resultados obtenidos sean falsos.

Por ello, estudios con resultados “*no positivos*” no se publican con la misma facilidad que los estudios con resultados positivos y este sesgo de publicación a favor de los estudios con resultados positivos (y también de lectura) nos priva de un información importante para no malgastar tiempo, dinero y evitar incomodidades a los pacientes. De la misma forma, hay pruebas de laboratorio, que no aportan nada, exploraciones cruentas y poco o nada útiles, tratamientos rehabilitadores ineficaces o dietas inútiles que es importante conocer.

En otros estudios, no es posible encontrar diferencias entre los sujetos sometidos a una exposición o intervención. Con frecuencia nos referimos a estos estudios como “*resultados no positivos*” al no haber un resultado ni positivo ni negativo definido. Algunos de estos estudios se han comenzado a publicar bajo el término de “no inferioridad”, que parece más bien un eufemismo para evitar decir que un fármaco nuevo no aporta nada mejor, aunque desde un punto de vista médico es muy importante saber precisamente eso: “El fármaco nuevo no aporta una ventaja apreciable al tratamiento estándar del paciente”.

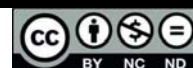
Sin embargo lo que buscamos los lectores, y muchas veces los editores, es la publicación de una información que nos tranquilice, que nos diga lo que debemos hacer y que nos alivie las dudas de cómo proceder para ser útil al paciente cuando tenemos, como siempre unas opciones de diagnóstico y tratamiento imperfectas, limitadas o en ocasiones agotadas o inexistentes.

Desde que surgió la llamada “Medicina basada en evidencia” (MBE), (un anglicismo que induce a confusión y que debería ser traducido como “Medicina basada en las pruebas” y en ocasiones interpretado como “Medicina Basada en la Videncia”, se han denostado aún más los estudios con resultados “*no positivos*”. En este sentido es interesante el artículo publicado en BMJ por Smith y Pell¹. Smith y Pell tratan de forma humorística la importancia de los ensayos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ganzlmartinp@gmail.com (Gonzalo Martín-Peña).

Recibido el 17 de marzo de 2017; aceptado el 22 de marzo de 2017.



clínicos controlados en beneficio del conocimiento: no habiendo encontrado ningún ensayo controlado prospectivo sobre la utilidad del paracaídas en la prevención de traumatismos, usando como parámetro de medida el fallecimiento o trauma mayor, definido por un score de severidad superior a 15, deciden hacer un metaanálisis. Al final, sus conclusiones son que el tema a debatir no ha sido objeto de ningún estudio riguroso con ensayos aleatorizados y controlados. Son conscientes de que los defensores de la medicina basada en la evidencia critican la utilización de resultados observacionales como dogma y proponen que se haga un ensayo prospectivo aleatorizado doble ciego en el que los participantes sean, precisamente, los defensores a ultranza de la medicina basada en la evidencia.

Otros estudios, lo que encuentran es justamente lo contrario; es decir la intervención A supuestamente mejor que la B, se revela que es peor o tiene complicaciones importantes. Esta última situación es muy frecuente en los ensayos clínicos al detectar en los análisis interinos que el fármaco nuevo carece de efectos beneficiosos o tiene efectos perjudiciales, el ensayo se interrumpe y por lo general *no se publican los resultados*. Estos estudios se consideran con *“resultados negativos”*. Y, sin embargo la información también es importante para el manejo de los pacientes.

Todo tipo de estudio bien diseñado y ejecutado, tenga resultados *“positivos”*, *“no positivos”* o *“negativos”*, merece ser publicado para evitar el sesgo de publicación de los primeros y, cualquiera que sea el resultado, debe ser examinado con sano escepticismo y en el contexto de la fisiopatología de enfermedad, de los conocimientos disponibles, de las características individuales y genuinas de cada paciente y de nuestra propia experiencia.

Los estudios con resultados *“no positivos”* tienen otras cualidades positivas que se deben señalar.

En primer lugar, es evidente que el motivo de no encontrar resultados positivos, es la ausencia de los mismos. En este sentido la aplicación de técnicas de metaanálisis puede reforzar las pruebas de que un tratamiento, dieta o método diagnóstico no aportan ninguna utilidad.

En segundo lugar, si un grupo de investigación encuentra un resultado *“no positivo”* en un estudio bien diseñado, estos resultados deben ser publicados no solo por su utilidad clínica, sino para evitar que un estudio similar se repita inútilmente o al menos cambiar el diseño o el planteamiento de la hipótesis para intentar profundizar más eficazmente en el conocimiento.

Sin embargo e insistiendo en esta línea, es necesario enfatizar que el hecho de no poder demostrar algo, no quiere decir que no exista. El diseño y ejecución de un estudio está plagado de dificultades que no siempre se pueden superar.

Una de las mayores dificultades es la muestra de estudio que, casi nunca es representativa de la población que estamos estudiando: las restricciones de edad, sexo, patologías asociadas, deseo de participar en el estudio y la pérdida de seguimiento de sujetos hacen que las muestras finales aunque comparables, no sean representativas de la población que estamos estudiando y por tanto los resultados de cualquier estudio *“positivo”* o *“no positivo”* sea cuestionable.

En algunas ocasiones los estudios con resultados *“no positivos”* se deben a una muestra insuficiente y que el estudio no tenga la potencia necesaria, pero obtener muestras de tamaño adecuado para realizar algunos estudios puede ser extraordinariamente difícil o imposible. En estos casos los estudios *“no positivos”* pueden dar una información útil aunque sea *“no positiva”* por no ser estadísticamente significativa y además la única posible y disponible en el momento. Por otra parte con muestras suficientemente grandes (de miles de sujetos en muchos estudios) es posible encontrar resultados estadísticamente significativos y *“positivos”* aunque clínicamente poco relevantes.

Hay que señalar además que una muestra nunca es homogénea; la heterogeneidad genotípica y fenotípica de los sujetos que la componen hace que cada sujeto sea único y con una respuesta diferente a otro. (Ya lo sabemos, no hay enfermedades sino enfermos, pero con frecuencia lo olvidamos y en investigación, mucho más ya que los resultados y/o conclusiones, son aplicables a la muestra, pero no al sujeto). Esta heterogeneidad por factores poco conocidos tiene dos consecuencias. Primero: la dilución del efecto, evidente en unos sujetos, con la falta de respuesta en otros y la imposibilidad de demostrar que el tratamiento es útil en la muestra integra cuando se combinan todos los sujetos. Segundo: hay una imposibilidad del análisis de subgrupos cuando desconocemos los motivos de la heterogeneidad y la característica de los sujetos en los cuales los resultados serían evidentes. Esta realidad se ha puesto de relieve en los estudios de receptores hormonales o marcadores genéticos y la respuesta al tratamiento de diferentes tumores. En muchas ocasiones no disponemos de estos marcadores, pero las características del paciente, basados en nuestra experiencia, nos dicen que un tratamiento irá mejor que otro y en otras ocasiones podremos realizar nuestro propio ensayo clínico con muestra de tamaño 1, el propio paciente, y probar diferentes tratamientos con resultados *“no positivos”* y comprobar si funcionan. Esta práctica la realizamos insistentemente con los tratamientos basados en resultados *“positivos”*: cuando el paciente no responde a un tratamiento cambiamos a otro. Equipados con la debida prudencia y escepticismo podemos intentar algo similar cuando no disponemos de muchas opciones terapéuticas aunque la situación no sea extrema como la de pacientes terminales y por supuesto sopesando el riesgo y beneficio de cualquier actuación.

Otro caso especial es el de un tratamiento o técnica quirúrgica que en centros muy especializados y en manos singulares puede ser eficaz pero no en las situaciones habituales que se encuentran en un hospital general o en centros menos especializados, que es el escenario más común. Si realizáramos estudios de las complicaciones de diferentes cirugías en distintos centros obtendríamos para el mismo proceso resultados *“positivos”* *“no positivos”* y *“negativos”* y todos ellos tendrían la misma relevancia o incluso serían más relevantes los resultados *“negativos”* o *“no positivos”*

Con todo ello queremos señalar que en muchas ocasiones los datos que disponemos y la luz que tenemos para guiarnos en nuestra práctica clínica es bastante limitada. Por ello debemos siempre mirar con escepticismo los hallazgos positivos, y no menos importante no despreciar los hallazgos *“no positivos”* ni los *“negativos”*. Cuestionarlo

todo y valorar lo que concuerda con lo que vemos y observamos cada día en los pacientes: aquello que no encaja es por algo. Debemos aceptar que desconocemos mucho más de lo que sabemos y tener la mente abierta a todas las posibilidades que se plantean en el *puzzle* de nuestra práctica clínica.

Referencias

1. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2003;327;1459-1461. doi:10.1136/bmj.327.7429.1459



Artículo Especial

Artículo español

La cara oculta de la investigación.

The far side of investigation.

Ángeles Franco-López¹, Ignacio Jáuregui-Lobera² y Jesús M. Culebras³

¹ Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante. España

² Instituto de Ciencias de la Conducta y Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. España

³ De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Director de *The Journal of Negative & No Positive Results*. España

Resumen

En EEUU la ley exige que se publiquen los resultados de todos los ensayos clínicos en un plazo máximo de doce meses. La realidad es que aproximadamente el 50% de los ensayos clínicos quedan sin publicar. Esto constituye un grave problema porque no se puede progresar de manera óptima en el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias si no hay transparencia en los ensayos clínicos. Powell Smith y Goldcare han puesto a punto una herramienta informática, *The Trials Tracker* (El controlador de ensayos), que identifica automáticamente los ensayos clínicos acabados de los promotores, detecta los que no son publicados y hace estadística sobre la incidencia. Esta herramienta permite desenmascarar a los que con mayor frecuencia ocultan resultados negativos.

Palabras clave

Ensayos; ética.

Abstract

According to American law, the results of all clinical trials must be published within twelve months. The situation is that 50% of all clinical trials are not published. This is a major problem because it is not possible to progress adequately towards the discovery and development of new therapies if there is no transparency in the results. Powell Smith and Goldcare have developed a new informatics tool, the *Trials Tracker*, which identifies automatically all concluded clinical trials, determines which of them have not been published and makes statistics. This tool allows disclosing the sponsors that hide their negative results.

KEYWORDS

Trials; ethics

La declaración de Helsinki de 2013 establece en su párrafo 35 que todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona. El párrafo 36 de dicha declaración indica que los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Añade también que se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público¹. No se puede progresar de manera óptima en el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias si no hay transparencia en los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son la mejor manera, a la par que imprescindible, para saber si una terapia es eficaz y segura. Habitualmente involucran a miles de personas, pacientes y/o voluntarios sanos, y se tardan años en completar². Sin embargo, sigue siendo un hecho que los resultados negativos quedan sin publicar el doble de veces que los positivos.

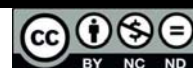
Conocer esta normativa no ha sido óbice para que nos haya impresionado profundamente el informe titulado *Who's not sharing their trial results?* (<https://trialstracker.ebmdatalab.net/#/>)²

Este documento, actualizado en octubre 2016, proporciona información exhaustiva sobre los promotores que no han publicado proyectos financiados por ellos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: culebras@jonnpr.com (Jesús M. Culebras).

Recibido el 27 de marzo de 2017; aceptado el 4 de abril de 2017.



El informe al que hacemos referencia incluye todos los ensayos clínicos registrados entre enero 2006 y diciembre 2015. Desde enero 2006 las empresas promotoras han registrado 25.927 ensayos clínicos, de los cuales 11.714 (45,2%) no han sido publicados (Tablas 1-4).

Tabla 1. Los cinco promotores con mayor número de ensayos clínicos no publicados. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
Sanofi	285	435	66%
Novartis Pharmaceuticals	201	534	38%
National Cancer Institute (NCI)	194	558	35%
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	186	292	64%
GlaxoSmithKline	183	809	23%

Tabla 2.- Los cinco promotores con mayor número de ensayos clínicos realizados. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
GlaxoSmithKline	183	809	23%
Merck Sharp & Dohme Corp.	125	612	20%
National Cancer Institute (NCI)	194	558	35%
Novartis Pharmaceuticals	201	534	38%
Pfizer	62	471	13%

Tabla 3. - Los cinco promotores con mayor número de ensayos clínicos sin publicar. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
Ranbaxy Laboratories Limited	35	35	100%
Nanjing Medical University	32	35	91%
Rambam Health Care Campus	27	30	90%
Isfahan University of Medical Sciences	44	49	90%
City of Hope Medical Center	39	44	89%

Tabla 4.- Los cinco promotores con el menor número de ensayos clínicos sin publicar. Datos de TrialsTracker, 20/10/2016.			
Nombre del promotor	Ensayos clínicos no publicados	Ensayos clínicos realizados	Porcentaje de ensayos clínicos no publicados
Shire	0	96	0%
Colgate Palmolive	1	32	3%
Bristol-Myers Squibb	5	115	4%
Eli Lilly and Company	15	292	5%
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	3	58	5%

A la vista de estos números da la sensación de que las recomendaciones de la declaración de Helsinki 2013 son simplemente una declaración de intenciones y no una normativa de obligado cumplimiento. Hay evidencia de que los resultados de ensayos clínicos son rutinariamente retenidos del alcance de los médicos, investigadores y pacientes en una cifra que ronda el 50%³. Ahora que los datos están a la vista con la herramienta publicada por Powell-Smith y Goldacre no habrá lugar a mantener en el anonimato los resultados negativos. De hecho, el vicepresidente de los EEUU, Joe Biden ha amenazado con suprimir la financiación para investigación a aquellos investigadores que no publiquen sus resultados.⁴

En publicaciones anteriores se ha puesto de manifiesto que los estudios “negativos” o “con resultado no significativo” tienen doble probabilidad de quedar sin publicar⁵. En EEUU la legislación establecida en 2007 por la FDA (<http://www.fda.gov/Regulatory-information/Legislation/SignificantAmendmentsToTheFDCA/foodanddrugadministrationamendmentsactof2007/default.htm>) que exige la publicación de todos los resultados de ensayos clínicos en *clinicaltrials.gov* en plazo máximo de 12 meses ha sido ignorada y solo se cumple en una de cada cinco ocasiones. Aunque la FDA tiene derecho a imponer multa de 10.000 \$ al día a los infractores de esta norma, nunca se ha aplicado.^{4,6}

Hasta la fecha, el control de la falta de publicación de ensayos concluidos tenía que hacerse de forma manual. Ahora la herramienta informática, *The Trials Tracker* (El controlador de ensayos) de Powell Smith y Goldcare identifica automáticamente los ensayos clínicos acabados anotando los que no se publican y hace estadística sobre la incidencia. Esta herramienta permite desenmascarar a los que con mayor frecuencia ocultan resultados negativos al tiempo que les da la oportunidad de publicar sus resultados para mejorar la posición². En *The Trials Tracker* se actualizan automáticamente los datos, con lo que tanto los usuarios como los promotores y las autoridades tienen cumplida y actual información del problema. (Tablas 1-4) y Figura 1.



Figura 1. Captura de pantalla con datos de TrialsTracker ([https://trialstracker.ebmdatalab.net/.](https://trialstracker.ebmdatalab.net/))

Los ensayos clínicos promovidos por empresas farmacéuticas obtienen habitualmente resultados favorables para la compañía. En un artículo publicado en 2007 en *Plos Medicine* los investigadores estudiaron todos los artículos publicados sobre estatinas, droga utilizada para reducir los niveles de colesterol. De los 192 estudios analizados, los que estaban financiados por compañías farmacéuticas tenían resultados más favorables en una proporción de veinte a uno.

Outcome Switching (Manipulación de resultados)

El Outcome Switching^{7,8} o manipulación de resultados constituye un problema de grandes proporciones. Cuando un investigador inicia un proyecto debe identificar previamente los resultados esperados más interesantes. La intención es que no se publiquen únicamente los resultados favorables y se ignoren resultados que no sean interesantes para los investigadores.

Un ejemplo paradigmático es el estudio sobre el ensayo clínico de SmithKline Beecham's sobre paroxetina e imipramina en 2001⁹. Concluían que estas drogas eran más ventajosas que el placebo en adolescentes con depresión mayor monopolar. La revisión del estudio¹⁰, tomando en consideración otros no publicados, invisibles o abandonados, demostró que ninguna de las drogas era eficaz frente al trastorno monopolar, habiendo con ambas efectos colaterales indeseados, incluyendo deseos de suicidio. Este estudio puso de manifiesto la necesidad de hacer públicos los datos primarios y los protocolos para fortalecer el rigor de la evidencia. De hecho, la revisión sistemática de Barbu et al. concluía, a propósito de paroxetina, que en adultos con depresión moderada y severa este antidepresivo no era superior a placebo en eficacia global¹¹. Es importante destacar que esta revisión incluía estudios publicados y "no publicados".

En el estudio *Project Compare*⁷, de 37 ensayos clínicos analizados solamente en nueve se publicaban los resultados correctamente. Los 58 restantes mostraban gran cantidad de manipulación de resultados, con silenciamiento de datos: un total de 301 resultados fueron obviados. Del mismo modo, hubo 357 nuevos resultados añadidos de forma silenciosa. En definitiva, cada ensayo clínico publicaba únicamente el 62% de sus resultados previamente especificados al tiempo que añadía subrepticamente 5,3 nuevos resultados.

De las 58 cartas al director recibidas con posterioridad para alertar de los errores en los datos se publicaron solamente 6. Dieciséis cartas fueron rechazadas de entrada y otras 31 cartas no se habían publicado después de cuatro semanas (Tablas 5 y 6).

Tabla 5.- Resumen de los datos obtenidos en el estudio Project Compare			
Ensayos clínicos analizados	Ensayos clínicos correctos	Resultados no publicados	Nuevos resultados añadidos de forma silenciosa
67	9	301	357

Tabla 6.- Destino final de las cartas al director analizadas en el Project Compare			
Cartas enviadas	Cartas publicadas	Cartas no publicadas después de 4 semanas	Cartas rechazadas por el director
58	6	31	16

Referencias

1. Culebras JM. Dos malas noticias. JONNPR. 2016;1(4):123-124 123 DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.4.1017
2. Anna Powell-Smith, Ben Goldacre. The TrialsTracker: Automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions [version 1; referees: 2 approved]. F1000Research 2016, 5:2629 Last updated: 06 JAN 2017
3. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, et al.: Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries. PLoS One. 2014; 9(12): e114023.
4. Joe Biden: Agencies don't report clinical trials should lose funds. STAT. 2016. https://www.reddit.com/r/Health/comments/4qhqi9/joe_biden_agencies_dont_report_clinical_trials/
5. Song F, Parekh S, Hooper L, et al.: Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol Assess. 2010; 14(8): iii,ix–xi, 1–193.
6. Patients endangered as law is ignored. STAT. 2015.
7. Slade E., H. Drysdale, B. Goldacre. "Discrepancies Between Prespecified and Reported Outcomes." BMJ 11 November 2015. <http://www.bmj.com/content/351/bmj.h5627/rr-12>
8. Weston, J., K. Dwan, D. Altman, M. Clarke, C. Gamble, S. Schroter, P. Williamson, and J. Kirkham. "Feasibility study to examine discrepancy rates in prespecified and reported outcomes in articles submitted to The BMJ." BMJ Open 2016;6:4 e010075 doi:10.1136/bmjopen-2015-010075; <http://bmjopen.bmj.com/content/6/4/e010075>
9. SmithKline Beecham. A multi-center, double-blind, placebo controlled study of paroxetine and imipramine in adolescents with unipolar major depression –acute phase, Final clinical report. www.gsk.com/media/389566/depression_329_full.pdf.
10. Joanna Le Noury, John M Nardo, David Healy, Jon Jureidini, Melissa Raven, Catalin Tufanaru, Elia Abi-Jaoude. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence BMJ 2015; 351 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4320> (Published 16 September 2015)
11. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ 2008;178(3):296-305



Original

Artículo español

Modelo de cálculo de la huella de carbono para el sistema Mexicano de alimentos equivalentes.

Carbon footprint calculation model for the Mexican food equivalent system.

Salvador Ruiz Cerrillo

Universidad del Valle de Atemajac, Campus León. México.

Resumen

Introducción: El impacto hacia el medio ambiente a través de la acción antropogénica ha contribuido a la producción acelerada de gases de efecto invernadero (GEI), una manera de estimar la cantidad de éstas sustancias es la huella de carbono (HdC), en la actualidad no existen modelos suficientes para el cálculo de la HdC en alimentos.

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue diseñar un modelo de cálculo para la estimación de la huella de carbono en el sistema mexicano de alimentos equivalentes.

Métodos: Se trató de un estudio retrospectivo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos originales y de revisión en distintos buscadores especializados, se incluyeron publicaciones desde el año 2000 hasta el 2016 en el idioma inglés y español.

Resultados: Se propuso una tabla de referencia para el cálculo de la HdC en el sistema mexicano de alimentos equivalentes a través del indicador intensidad de carbono el cual se determina por los gramos de emisión equivalentes de Dióxido de carbono (CO₂) en relación al aporte energético de cada alimento equivalente.

Conclusión: A manera de conclusión el estimar la HdC en alimentos aún sigue siendo un reto, sin embargo es importante la propuesta de modelos de cálculo que permitan estimar la producción de GEI a través de un sistema alimentario más sustentable.

Palabras clave

huella de carbono; alimentos; Mexico; equivalentes; modelo; dióxido de carbono

Abstract

Introduction: the impact environment trough the anthropogenic action has been contributed to the fast production of greenhouse gases effect (GHG), a way to estimate the quantity of these substances is the carbon footprint (CF), nowadays it does not exist enough models for the calculation of food carbon footprint.

Objective: the aim of this study was to design a calculation model for the measurement of the carbon footprint on the Mexican food equivalent system.

Methods: it was about a retrospective study, a bibliographic review was made with original and review articles in different specialized researchers, there were included publications in English and Spanish, also published from 2000 to 2016.

Results: a reference table was proposed for the food carbon footprint calculation on the Mexican food equivalent system trough the carbon intensity indicator, which is determined by the grams of emissions equivalents of carbon dioxide (CO₂) in relation with the energetic contribution of each food equivalent.

Conclusion: in a conclusion manner, estimating food carbon footprint is still a challenge, mean while the calculation models proposal is important to estimate the production of GHG trough a more sustainable food system.

KEYWORDS

Carbon footprint; food; Mexico; equivalents; model; carbon dioxide

INTRODUCCIÓN

La humanidad desde sus orígenes ha tenido algún grado de influencia e impacto en el entorno natural, sin embargo, en los últimos 100 años dicha acción se ha transformado en un peligro global, pues los niveles de alteraciones y modificaciones del entorno para beneficio y comodidad de los seres humanos han incrementado de una manera

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: insalvadorruiz@hotmail.com (Salvador Ruiz Cerrillo).

Recibido el 7 de diciembre de 2016; aceptado el 15 de diciembre de 2016.



acelerada en el último siglo, dichas actividades antropogénicas han provocado efectos nocivos sobre el medio ambiente ubicando al hombre postmoderno en un contexto crítico de futura supervivencia¹.

Una de las consecuencias más graves de las acciones humanas en las últimas décadas, ha sido el calentamiento global, el cual se fortalece a través la intensificación del efecto invernadero debido a la producción humana de grandes cantidades de gases que potencializan su efecto, conocidos como Gases de Efecto Invernadero (GEI)²

Los GEI de mayor impacto dentro de la actividad antropogénica son: dióxido de carbono (CO₂), Metano (CH₄), Óxido Nitroso (NO₃), y gases fluorados (hidrofluorocarbonos, perfluorocarbonos, sulfuro hexafluorado, entre otros)³. Algunos de estos gases se producen directamente de la acción humana, sin embargo existen otros que se producen por combinación de las actividades con fuentes naturales.

Actualmente se han desarrollado varias metodologías y sistemas para cuantificar los GEI en distintos niveles de organización, tales como: individuos, organizaciones y unidades administrativas o territoriales⁴, una de las metodologías anteriormente mencionadas ha sido la huella de carbono (HdC), la cual según la OMS (2008) mide el impacto de sus actividades en la cantidad de dióxido de carbono (CO₂) producida durante la combustión de hidrocarburos fósiles, y se expresa en toneladas equivalentes de emisión de CO₂ emitidas (Ton CO₂^e). Los expertos mundiales han propuesto un límite de aproximadamente 2 toneladas por persona y año para desacelerar el efecto del calentamiento global, sin embargo, la media de HdC actual en el mundo es de 4 toneladas por persona, con grandes variaciones entre los países.

Dentro de las propuestas de la OMS¹⁷ para la reducción de la HdC se han encontrado algunas relacionadas con la alimentación, tales como: la reducción en la ingesta de grasas saturadas, consumo excesivo de sal y azúcar, pues el impacto se ve reflejado en la disminución del riesgo de obesidad, enfermedades cardíacas, accidentes vasculares-cerebrales, diabetes, cáncer de colon y mama, entre otros; así mismo, la OMS propone reducir el consumo de productos animales (carnes y lácteos) limitándolos a 90 g/día/persona en países industrializados (OMS 2008), y finalmente se ha planteado un aumento en el consumo de productos de temporada locales y un sistema de reciclado de basura orgánica.

Es aquí en donde radica la importancia de la presente investigación, pues existen actualmente pocos modelos en la literatura que traten de estimar la HdC en los sistemas alimentarios de cada país, la justificación de este trabajo emana de la necesidad de un modelo de cálculo que permita estimar la cantidad de emisión de los GEI a través una herramienta dietética, y específicamente en aquellas empleadas para el cálculo de planes de alimentación en la población mexicana, ya que la necesidad de un sistema de alimentación sustentable radica en disminuir los factores antropogénicos envueltos en el fenómeno de la contaminación y el calentamiento global que se vinculan con el proceso alimentario.

El objetivo del presente artículo fue diseñar un modelo de cálculo para la estimación de la huella de carbono en el sistema mexicano de alimentos equivalentes. La pregunta de la presente investigación fue: ¿Cómo se puede estimar la huella de carbono de los grupos de alimentarios contenidos en el sistema mexicano de alimentos equivalentes?, de manera hipotética se puede crear un modelo de cálculo para estimar la HdC a partir de la propuesta del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América (USDA) y cols⁵.

El artículo se organiza de la siguiente manera, primeramente se aborda el contexto actual del fenómeno del calentamiento global, posteriormente se introducen los conceptos propuestos hoy en día para la HdC; dentro del marco teórico, se presentan las metodologías y enfoques usados actualmente para la creación de herramientas de cálculo de la HdC; en un tercer momento se expone la metodología y plan de trabajo para el diseño del modelo de cálculo; en un cuarto apartado se presenta la discusión y las conclusiones obtenidas en la investigación.

Finalmente se espera que el presente trabajo permita generar una propuesta de herramienta para el cálculo dietético al estimar la HdC en los alimentos como parte de las estrategias de la OMS en la disminución de los GEI y en la contribución de la conciencia social y cultura ecológica de las futuras generaciones.

La huella de carbono

Existen actualmente varias propuestas para definir el concepto de huella de carbono (HdC) sin embargo aún no existe alguna que sea demasiado clara⁶, para efectos del presente artículo emplearemos el concepto de Pandey⁷ y Wiedmann⁸ los cuales definen a la huella de carbono como la cantidad de gases efecto invernadero (GEI) emitidos a la atmósfera derivados de las actividades de producción o consumo de bienes y servicios, así mismo, éste indicador es considerado como uno de los mejores para determinar la emisión de dichos gases.

La importancia de cuantificar y estimar la producción de los GEI radica en disminuir su efecto sobre la atmósfera terrestre, ya que éstos impiden que la radiación solar pueda salir de la Tierra provocando que la temperatura aumente⁹. Existen otros intereses de naturaleza política que enfocan sus recursos hacia la creación de modelos de estimación y cálculo de la HdC¹⁰, esto es motivado fundamentalmente por la preocupación de estos países por las posibles pérdidas de competitividad de sus productores, quienes estarían compitiendo con otros exportadores con costos de emisión menores que aquellos que no han asumido obligaciones climáticas¹¹.

Métodos para la cuantificación de la huella de carbono (HdC)

Desde los años setenta han existido marcos metodológicos para la estimación del cálculo de los GEI⁹. Según Carballo¹², debido a las diferencias existentes en la definición de la HdC, las metodologías de cuantificación de los GEI han sido variantes los últimos años. Las diferentes concepciones de la HdC han llevado al desarrollo de metodologías de

cálculo muy diferentes, situación que genera una excesiva controversia frente a un índice de bastante popularidad política.

En el caso de una HdC, debe incluir todas las emisiones de gases de efecto invernadero que se pueden asociar directa e indirectamente con una actividad, y por lo tanto el análisis debe abarcar todo el ciclo de vida de un producto o servicio, desde las materias primas e insumos hasta el producto o servicio final¹⁷. Metodológicamente, esta perspectiva cíclica ha abordado desde dos direcciones: enfoque de arriba hacia abajo o enfoque corporativo (*top-down*) y enfoque de abajo hacia arriba o enfoque de producto (*bottom-up*)⁹. La características de análisis en cada enfoque son presentadas en el cuadro 1.

Cuadro 1. Análisis de los enfoques bottom-up y top-down para el diseño metodológico del cálculo de la HdC.	
Análisis Bottom-Up	Análisis Top-Down
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel 1. Análisis de productos • Nivel 2. Análisis de empresa <ul style="list-style-type: none"> • Nivel 3. Análisis sectorial • Nivel 4. Macroeconomía (nacional) • Nivel 5. Macroeconomía (mundial) • Nivel 6. Decisión de compra o venta 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel 1. Macroeconomía (mundial) • Nivel 2. Macroeconomía (nacional) <ul style="list-style-type: none"> • Nivel 3. Análisis Sectorial • Nivel 4. Análisis de empresa <ul style="list-style-type: none"> • Nivel 5. Valor intrínseco

Fuente: Adaptación propia de Espíndola⁹

El enfoque *top-down* parte desde una visión organizacional, para la obtención de una o más magnitudes específicas de la HdC¹³, por el otro lado las metodologías correspondientes a la perspectiva *bottom-up* realiza un análisis específico de la magnitud particular de unidades parciales que constituyen a una organización, evento o proceso, para lo que se le van añadiendo varias magnitudes hasta integrar una magnitud de carácter global¹⁴.

La mejor opción metodológica para la determinación de un valor más real de la HdC parece ser una combinación de ambos enfoques Top-down y Bottom-up⁹. Matthews et al¹⁵ proponen determinar la HdC a través de una combinación de ambos métodos. En la actualidad existen 4 métodos principales para el cálculo: Protocolo de GEI (GEI protocol), Balance de Carbono (Bilan Carbone), Especificaciones públicamente disponibles¹⁶.

Protocolo de gases efecto invernadero (GEI)

Implementado en el 2001 por el Consejo Mundial de Negocios por el Desarrollo Sustentable^{17,13} y por el Instituto de Recursos Mundiales (World Resources Institute, WRI). El protocolo de GEI es un marco metodológico general que da pautas de trabajo para la determinación de herramientas (software) de cálculo de emisiones de GEI. El protocolo GEI ha logrado un alto nivel de reconocimiento a escala mundial y aparece como la principal referencia, junto con los estándares ISO 14064.

Balance de Carbono

La metodología y a la vez herramienta Balance de Carbono, conocida internacionalmente como *Bilan Carbone*, fue desarrollada por la Agencia del Medio Ambiente y Energía de Francia, ADEME, en el año 2002¹⁸. El método considera la contabilización de emisiones directas e indirectas de los GEI, relacionadas con las actividades industriales, empresariales, y de otras asociaciones y entidades administrativas⁶. Permite clasificar las emisiones según fuente, siendo la base de la herramienta, una planilla Excel que calcula las emisiones asociadas a cada actividad de un proceso¹⁹.

El *Bilan Carbone* se caracteriza por una visión general muy completa, por lo que, a través de sus distintos módulos, permite trabajar a nivel de empresas y eventos, pero también de territorios y productos⁹,

Especificaciones públicamente disponibles (PAS 2050)

El método de las Especificaciones Públicamente Disponibles (*Publicly Available Specification*), llamado PAS 2050, fue elaborado en el año 2007 por el Instituto Británico de Estandarización²⁰, con el apoyo del Consorcio del Carbono (Carbon Trust) y el Depto. para el Ambiente, la Alimentación y Asuntos Rurales (DEFRA), ambos organismos del gobierno inglés. La metodología PAS 2050 define inicialmente las fuentes de emisiones consideradas, además de seis grandes bloques de actividades, cuyas emisiones deben ser consideradas en la estimación del ciclo de vida de bienes y servicios.

Con la enumeración de las fuentes de emisiones consideradas, realiza una acotación general del ámbito al que se aplica el indicador. Los gases considerados en el cálculo de la HdC y sus efectos potenciales en el calentamiento global son muy variados. El potencial del CO₂ es definido como 1.0 y los valores de los otros gases son referidos a este valor de referencia. El potencial de contribución al calentamiento global (Global Warming Potential, GWP) es una medida útil para comparar los efectos reales de las emisiones de cada gas.

Método compuesto de las cuentas contables

El Método Compuesto de las Cuentas Contables (MC3)⁵ ha sido desarrollado por Doménech et al²¹. En este método la información fluye directamente de una organización a otra sin necesidad de contar con la colaboración de clientes o proveedores de la cadena de suministro para calcular la huella.

Comparado con las otras metodologías, esta propuesta tiene algunas ventajas: 1) presenta un *enfoque a la organización*, lo cual permite el *ecoetiquetado* de la institución y de sus productos o servicios con la misma metodología;

2) permite expresar el indicador tanto en toneladas de CO₂ (huella de carbono) como en hectáreas de terreno bioproductivo (huella ecológica); 3) permite extraer los datos de entrada de las cuentas contables, lo cual permite a su vez, incorporar todas las fuentes posibles de emisión de carbono, permitiendo así la comparabilidad; 4) finalmente, el ciclo de vida previo se incorpora con los productos o consumos de entrada, con lo cual no es necesaria la colaboración directa de clientes o proveedores; la información fluye automáticamente a lo largo de la cadena de suministro⁹.

Método de la FAO para el cálculo de la HdC en alimentos

La FAO establece que para determinar la HdC de productos alimentarios, es necesario determinar el total de GEI que el producto emite al considerar su *ciclo de vida*, expresado en unidades equivalentes de emisión de CO₂ (toneladas, kilogramos, gramos). Dentro de los GEI considerados se deben incluir aquellos producidos en la fase agrícola, tales como el metano (CH₄) y el monóxido de dinitrógeno (N₂O), sin embargo otras emisiones como aquellos provenientes al cambio del uso del suelo no son tomadas en cuenta en la metodología.

Según el marco metodológico anterior la mayor contribución de hacia la HdC y el desperdicio de alimentos son: cereales (34%), carne (21 %) y vegetales (21%); los productos de origen animal en su conjunto conforman un 33 % aproximadamente de la HdC, sin embargo su desperdicio de alimentos es del 15%. El servicio de investigación económica de los Estados Unidos de Norteamérica²² propuso una tabla de referencia para la estimación de la huella de carbono tomando como unidad un indicador denominado intensidad de carbono en cual se expresa en gramos equivalentes de emisión de CO₂ por Kilocaloría en distintos grupos de alimentos, ajustando los valores a la tasa de desperdicio de los mismos en población norteamericana²³.

Es importante mencionar que la propuesta de la FAO se basa en los datos obtenidos por la USDA/LCA²⁴, por lo cual se adapta a las características de un consumidor norteamericano, a pesar, de éstas condiciones se pudieron obtener datos precisos de los patrones alimentarios en éste tipo de culturas.

Los indicadores propuestos consideran dos dimensiones importantes: la huella de carbono y el desperdicio de alimentos, que conlleva otro tipos de acciones e implicaciones que sin embargo no fueron consideradas en la metodología de la FAO para la determinación de la *intensidad del carbono*.

Metodología

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo con paradigma cuantitativo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica en buscadores especializados tales como: PubMed, EBSCO, Google scholar, Redalyc y Scielo se utilizaron herramientas de búsqueda avanzada y filtros. Las palabras de búsqueda empleadas fueron: huella de carbono; *carbon footprint*; huella de carbono en alimentos; *food carbon footprint*; huella de carbono en México; *Mexican carbon footprint*. Se establecieron como criterios de inclusión los siguientes: contribuciones publicadas desde el año 2000 hasta el 2016, artículos de revisión y originales publicados en México y E.U.A, además de contribuciones en el idioma Inglés y Español.

Se encontraron un total de 770 publicaciones en el buscador PubMed, las cuales al aplicar los criterios de inclusión quedaron en 3, en el caso de Redalyc se obtuvieron 50,353 publicaciones, pero al aplicar los criterios de inclusión sólo quedaron 11 publicaciones, en el caso del buscador SCIELO se encontraron 32 documentos y al aplicar filtros, sólo quedaron 2; para Google Scholar se encontraron 6,720 resultados, al aplicar los filtros de búsqueda avanzada se contaron con 23 publicaciones. Por lo tanto, en total se analizaron de manera rigurosa 39 artículos y finalmente fueron 5 publicaciones seleccionadas.

Las publicaciones elegidas tuvieron contenido específico acerca de los metodologías del cálculo de la huella de carbono de manera directa o indirecta en sistemas de producción, nivel individual, procesos y productos. Posterior a la revisión de la literatura se determinó que el modelo de estimación más pertinente para el cálculo de huella de carbono fue a través de un enfoque *bottom-up* mediante el método de protocolo de gases invernadero (GEI), para lo que se empleó en indicador de intensidad de carbono, obtenido de la relación entre la medición indirecta de la HdC y el desperdicio de alimentos propuesto por la USDA, ver tabla 1.

Grupo de alimentos	g CO ₂ /Kcal [*]
Bebidas	2.2
Colaciones, snacks, azúcar	0.6
Aceites, pastas, masas	0.8
Fruta	4.6
Verduras	2.8
Cereales, panes (cocinados)	1.3
Productos lácteos	4.5
Pollo, pescado, cerdo	3.8
Res, cordero	14.1
Bebidas alcohólicas	1 cerveza o 40 ml de alcohol destilado / 113 g CO ₂

* las cantidades expresadas en la tabla son en gramos de alimento consumido, el valor de emisiones de CO₂ incluyen el total de producciones para la provisión de cada caloría consumida. Las emisiones no incluyen transporte personal, estancia en el hogar, cocción de alimentos o emisiones por uso del suelo y están basadas en características estándar de un consumidor norteamericano.

Plan de trabajo

Primeramente y una vez obtenidos los índices de emisión de equivalentes de CO₂ por cada grupo de alimentos se hizo una homogenización con los grupos y subgrupos propuestos en el sistema mexicano de alimentos equivalentes, los cuales quedaron tal y como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Homologación de los grupos de alimentos entre la propuesta de la USDA's Economic Research Service y el sistema Mexicano de alimentos equivalentes.

Propuesta de grupos alimentarios de la USDA		Sistema Mexicano de alimentos equivalentes	
Grupo	Subgrupos o tipos de alimentos	Grupo	Subgrupos
Bebidas	N/D	Azúcares	Azúcares sin grasa Leche con azúcar
Colaciones, snacks, azúcar	Azúcar de mesa, endulzantes.	Azúcares	Azúcares sin grasa Azúcares con grasa
Aceites, pastas, masas	Masas para pan, pasteles, galletas.	Cereales y tubérculos Aceites y grasas	Cereales y tubérculos sin grasa Aceites y grasas con o sin proteína
Fruta	N/D	Frutas	N/D
Verduras	N/D	Verduras Leguminosas	
Cereales, panes (cocinados)	Productos de panificación industrializada	Cereales y tubérculos	Cereales y tubérculos con grasa
Productos lácteos	N/D	Leche	Leche entera Leche semidescremada Leche descremada
Pollo, pescado, cerdo	N/D	Alimentos de origen animal (AOA)	AOA con muy bajo aporte de grasa AOA con bajo aporte de grasa AOA con moderado aporte de grasa AOA con alto aporte de grasa
Res, cordero	N/D		
Bebidas alcohólicas		Alcohol*	N/D

*Se considera como equivalente o ración estándar de alcohol una cerveza de tamaño comercial (355 ml) o 40 ml de alcohol²⁵

Se trató de hacer una homologación de los grupos alimentarios, basados en criterios como el aporte nutrimental principal, forma de producción (sistemas y procesos), es importante mencionar que se trató de uniformar el grupo de bebidas alcohólicas con base a los análisis más actuales sobre el cálculo de huella de carbono en alimentos.

Resultados

Con base a los artículos obtenidos y la uniformidad de los sistemas alimentarios propuestos, se diseñó la tabla 3 para la determinación cuantitativa de la HdC en la cuarta edición del sistema mexicano de alimentos equivalentes, los cálculos fueron basados en el aporte energético de cada grupo y subgrupo a excepción del grupo de bebidas alcohólicas, en el que se empleó una equivalencia basada en el volumen promedio de una cerveza comercial en México y a la ingesta de 40 ml de alcohol destilado (whiskey, vodka, ron, tequila). Un equivalente o alimento equivalente se define como aquella porción (o ración) de alimento cuyo aporte nutrimental es similar a los de su mismo grupo en calidad y cantidad; lo que permite que puedan ser intercambiables entre sí²⁶.

Tabla 3. Tabla de referencia propuesta para la el cálculo de la HdC en los grupos de alimentos del sistema Mexicano de equivalentes (SMAE, 4ta Edición)

Grupo en el sistema de equivalentes	Sub-grupos	g CO2e /Kcal	Energía (kcal)
Verduras		70	25
Frutas		276	60
Cereales y tubérculos	a. Sin grasa	56	70
	b. Con grasa	149.5	115
Leguminosas		336	120
Alimentos de origen animal (AOA)	a. Muy bajo aporte de grasa	152	40
	b. Bajo aporte de grasa	209	55
	c. Moderado aporte de grasa	285	75
	d. Alto aporte de grasa	1410	100
Leche	a. descremada	427.5	95
	b. semidescremada	495	110
	c. entera	675	150
	d. con azúcar	440	200
Aceites y grasas	a. sin proteína	36	45
	b. con proteína	56	70
Azúcares	a. sin grasa	24	40
	b. con grasa	51	85
Bebidas alcohólicas		113	1 lata de cerveza 355 ml o 40 ml de alcohol destilado

Los gramos equivalentes de emisiones de CO₂ se obtuvieron al multiplicar la energía promedio que aporta en promedio un alimento equivalente de cada grupo o subgrupo por el indicador de la intensidad de carbono propuesta por la USDA, de ésta manera se obtuvieron valores de estimación para grupo y subgrupo. Debido a que las condiciones de del sistema alimentario norteamericano tienen similitudes a la del mexicano se aplicaron criterios de transferencia para dicho contexto.

El grupo de alimentos que aporta una mayor cantidad de gramos equivalentes de CO₂ fue el grupo de AOA con alto aporte de grasa (1410 g CO₂^{eq}/ración), leche entera (675 g CO₂^{eq}/ración), cereales y tubérculos con grasa (149.5 g CO₂^{eq}/ración) y leguminosas (336 g CO₂^{eq}/ración). Los valores expresados en la tabla parten de una estandarización en cuanto al transporte, estancia en el hogar, uso de combustibles fósiles de un ciudadano que produce una HdC anual de 4 toneladas de emisiones equivalentes de CO₂ (Ton CO₂^{eq}). Según las últimas cifras de la FAO²¹, México produce actualmente 3.9 Ton CO₂^{eq} por lo que los contextos de producción de emisión de GEI son similares a las de un adulto que vive en los Estados Unidos de Norteamérica.

Las emisiones de CO₂ pueden ser variables en cuanto al estilo de vida del usuario, sus procesos culturales y sociales, sin embargo se realizó un esfuerzo por tratar de unificar la cuantificación del indicador intensidad de carbono, el cual a su vez considera otros aspectos de impacto ambiental, tales como el desperdicio de alimentos, el cual también puede estar influenciado por la cultura ecológica de cada individuo. Las emisiones de dióxido de carbono para el tipo de transporte, el hospedaje y el uso del suelo para el cultivo no fueron considerados dentro del modelo, ya que ésta situación puede ser muy variable en México.

El grupo de alimentos que aporta una mayor cantidad de gramos equivalentes de CO₂ fue el grupo de AOA con alto aporte de grasa (1410 g CO₂^{eq}/ración), leche entera (675 g CO₂^{eq}/ración), cereales y tubérculos con grasa (149.5 g CO₂^{eq}/ración) y leguminosas (336 g CO₂^{eq}/ración). Los valores expresados en la tabla parten de una estandarización en cuanto al transporte, estancia en el hogar, uso de combustibles fósiles de un ciudadano que produce una HdC anual de 4 toneladas de emisiones equivalentes de CO₂ (Ton CO₂^{eq}). Según las últimas cifras de la FAO²⁷, México produce actualmente 3.9 Ton CO₂^{eq} por lo que los contextos de producción de emisión de GEI son similares a las de un adulto que vive en los Estados Unidos de Norteamérica.

El único grupo de alimentos que no se incluyó dentro de la tabla de referencia fueron los alimentos libres de energía, ya que su amplia heterogeneidad en composición nutrimental, producción, almacén y transporte no permitieron establecer un rango claro y preciso de la producción de sus GEI, sin embargo se espera que en un futuro se pueda unificar un sistema para la estimación de la HdC de éste grupo de alimentos.

Discusión

De una manera general se puede afirmar que se logró el objetivo general, puesto que se diseñó un modelo de cálculo con referencia a la cuarta edición del sistema mexicano de alimentos equivalentes, en cuanto al supuesto hipotético, la investigación pudo ser realizado con diversos aportes de cálculos y estimaciones de la HdC de diversas instituciones y organizaciones, por lo que el supuesto no se cumplió de una manera integral.

Uno de los retos y obstáculos para la investigación fue la búsqueda de la literatura, pues inclusive desde la perspectiva de varios autores como Espíndola⁹, concuerdan en que la existencia actual de modelos de cálculo y estimación para la HdC son pocos hasta el momento, aunado a lo anterior, los esquemas para la cuantificación en alimentos fueron aún más escasos, generando una base teórica débil en cuánto a éste rubro, por el contrario éste evento le sumo mayor importancia al trabajo de investigación, pues permitió abonar al actual estado del conocimiento.

Como parte de las recomendaciones se encontró lo siguiente: es necesario aplicar la herramienta generada en ésta investigación dentro de la práctica y enseñanza de la Dietética, pues así se podrán obtener evidencias empíricas más asertivas y precisas del producto investigativo final; otro aspecto que se debe considerar en futuras investigaciones es la inclusión de otros GEI, y no sólo el dióxido de carbono, ya que tal vez al complementar las emisiones con éste tipo de sustancias se podrá obtener una HdC más significativa y medible.

Se piensa que la utilidad y practicidad de la herramienta generada en éste artículo podrá servir como parte de los procesos de enseñanza-aprendizaje de la Dietética, principalmente al concientizar a los Nutriólogos hacia el diseño de planes de alimentación que no solamente cubran con los principios de la Ley de la alimentación, sino también con el enfoque actual de la sustentabilidad, determinando prescripciones dietarias más sustentables para la sociedad y las futuras generaciones, sin embargo es necesario validar de una manera más rigurosa su utilidad en la práctica nutricional.

Conclusión

A pesar de la poca cantidad de modelos, herramientas y técnicas para estimar la HdC en los sistemas alimentarios, se ha podido estimar de una manera general el impacto de los procesos incluidos en la producción, transporte, digestión y desecho de productos comestibles. Como conclusión para la presente investigación el estimar la HdC en alimentos aún sigue siendo un reto, sin embargo es importante la propuesta de modelos de cálculo que permitan estimar la producción de GEI a través de un sistema alimentario más sustentable.

Referencias

1. Pontificia Universidad de Chile, (2013). Reporte de huella de carbono 2013. Chile Recuperado de: <http://sustentable.uc.cl/wp-content/uploads/2014/09/Reporte-Huella-de-Carbono-2013.pdf>
2. Caballero, M., Lozano, S., Ortega, B., (2007). Efecto Invernadero, calentamiento global y cambio climático: una perspectiva desde las ciencias de la tierra. *Revista digital universitaria*. 8(10). pp.2-11.
3. United nations (1992). United Nations framework convention on climate change. Recuperado de: <https://unfccc.int/resource/docs/convkp/conveng.pdf>
4. Padgett, P., A. Stenemann, J. Clarke y M.A. Vanderbergh (2008). A Comparison of Carbon Calculators, *Environmental Impact Assessment Review*, 28, 106-115
5. Wilson, L. (s.f). The carbon footprint of 5 diets compared. Shrink that footprint. Recuperado de <http://shrinkthatfootprint.com/food-carbon-footprint-diet/comment-page-1>.
6. Wiedmann, T. y J. Minx (2008). A Definition of Carbon Footprint In: C. C. Pertsova, *Ecological Economics Research Trends*, 1, pp. 1-11, Nova Science Publishers, Hauppauge NY, USA.
7. Pandey, D. M. Agrawal y J. Pandey (2010) Carbon footprint: current methods of estimation. *Environmental Monitoring and Assessment*, 178(1-4), 135-160.
8. Wiedmann T. (2009) Carbon Footprint and Input-Output Analysis - An Introduction, *Economic Systems Research*, 21, pp.175-186
9. Espíndola, C. y Valderrama, J. (2012). Huella del carbono. Parte 1: conceptos, métodos de estimación y complejidades metodológicas. *Información Tecnológica*. 23(1). pp.163-176
10. Hertwich, E. y G. P. Peters (2009). Carbon Footprint of Nations: A Global, Trade-Linked Analysis. *Environmental Science & Technology*, 43, 6414-6420
11. De La Torre, A., P. Fajnzylber y J. Nash (2009). Desarrollo con menos carbono: respuestas latinoamericanas al desafío del cambio climático. Banco Central, Washington D.C., USA.
12. Carballo, A., J.L. Doménech y M.C. García. "El ecoetiquetado en base a la huella ecológica y del carbono: una herramienta de marketing verde". *UAI Sustentabilidad*, 3(7), 1-2 (2009).
13. Minx, J.C., G.P. Peters, T. Wiedmann y J. Barrett (2008) GHG Emissions in the Global Supply Chain of Food Products. The 2008 International Input-Output Meeting on Managing the Environment (IOMME), Seville, Spain, July 9-11.
14. Wiedmann T. (2009) Carbon Footprint and Input-Output Analysis - An Introduction, *Economic Systems Research*, 21, pp.175-186
15. Matthews, H. S., C.T. Hendrickson y C.L. Weber (2008). The Importance of Carbon Footprint Estimation Boundaries. *Environ. Sci. Technol.* 42(16), 5839-5842.
16. British Standards Institute (BSI) (2010). PAS 2050: Specification for the assessment of the life cycle greenhouse emissions of goods and services. Recuperado de: <http://www.bsigroup.com/en/Standards-and-Publications/Industry-Sectors/Energy/PAS-2050>.
17. World Business Council for Sustainable Development, WBCSD (2004). Greenhouse gas protocol. Recuperado de: <http://www.ghgprotocol.org/>
18. Ademe (l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie) (2010). Bilan Carbone, Entreprises et Collectivités. Guide méthodologique, version 6.1, objectifs et principes de comptabilisation. Recuperado de http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/110912_Art75_Guide_specifique_pour_les_collectivites_vfinale.pdf
19. Jancovici J. M (2003). Un outil pour connaître les émissions de gaz à effet de serre d'une entreprise ou administration : le "bilan carbone" de l'ADEME, 2003. Recuperado de: http://www.manicore.com/missions/bilan_carbone.html.
20. Instituto Británico de Estandarización, British Standards Institute (BSI) (2008). PAS 2050: Specification for the assessment of the life cycle greenhouse emissions of goods and services. Recuperado de: <http://www.bsigroup.com/en/Standards-and-Publications/Industry-Sectors/Energy/PAS-2050>.
21. Doménech, J (2004). Huella ecológica portuaria y desarrollo sostenible. *Puertos*, 114, 26-31.
22. United States Department of Agriculture Economic Research Service (USDA) (2013). Agriculture and climate change. Recuperado de: <https://www.ers.usda.gov/topics/natural-resources-environment/climate-change/agriculture-and-climate-change/>
23. Wilson, L. (s.f). The carbon footprint of 5 diets compared. Shrink that footprint. Recuperado de <http://shrinkthatfootprint.com/food-carbon-footprint-diet/comment-page-1>
24. USDA/LCA, United States Department of Agriculture Economic Research Service (2013). Agriculture and climate change. Recuperado de: <https://www.ers.usda.gov/topics/natural-resources-environment/climate-change/agriculture-and-climate-change/>
25. Fat Tire Amber Ale (2016).The carbon footprint. Recuperado de: <http://www.newbelgium.com/Files/the-carbon-footprint-of-fat-tire-amber-ale-2008-public-dist-rfs.pdf>
26. Pérez, A., Laborde, L., Palacios, B. (1988). Sistema Mexicano de alimentos equivalentes. 1ª Edición. Ed. Fomento de Nutrición y Salud. México.
27. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2013). Food wastage footprint: impacts on natural resources, summary report. Recuperado de: <http://www.fao.org/docrep/018/i3347e/i3347e.pdf>



Original

Artículo español

Análisis y evaluación del coste del tratamiento anti-TNF α en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Dosis individualizadas frente a comercializadas.

Analysis and evaluation of the cost of the treatment anti-TNF α in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Individualised front marketed dose.

Félix Gómez-De Rueda¹, Laura Robles-Rodríguez⁴, M^a Eugenia Tena-Sempere², Ana María López-López¹, Fernando Zafra-López³, Inmaculada Elósegui Horno¹, José María Jover-Casas³, M^a José Rodríguez-Sanz⁴, Florentina Horno-Ureña¹

¹UGC Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Jaén. Avda. Ejército Español, 10. CP: 23007, Jaén, España.

²UGC Oftalmología, H.S.J.D Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España.

³Subdirección médica, Complejo Hospitalario de Jaén. España.

⁴Subdirección de enfermería, Complejo Hospitalario de Jaén. España.

Resumen

Objetivo: Evaluar el coste de las diferentes terapias biológicas mediante el análisis de los costes anuales reales y teóricos en la práctica clínica habitual.

Materiales y Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con artritis reumatoide (AR) o espondilitis anquilosante (EA) que iniciaron tratamiento con alguno de los anti-TNF- α disponibles entre Mayo de 2013 y Septiembre de 2015. Se analizó el coste medio anual por paciente en función del tratamiento y patología.

Resultados: Se analizaron 94 registros farmacéuticos de pacientes con enfermedad reumatológica diagnosticada [49 (52.1%) AR y 45 (47.9%) EA]. Tratamiento recibidos durante el periodo de estudio: pacientes con AR (49,0% adalimumab, 44,9% etanercept, 6,1% infliximab); pacientes con EA (44.4% adalimumab, 37.8% etanercept, 17,8% infliximab).

El coste medio anual por paciente fue de 12.009,3 €. No se observaron diferencias en el coste anual entre los diferentes tratamientos para la AR [11.977,8 € adalimumab, 11.015,2 € etanercept, 10.717,8 € infliximab; $p>0,05$], mientras que en el caso de la EA etanercept resultó ser el tratamiento de menor coste [12.231,49 € adalimumab, 12.088,2 € etanercept, 14.598,7 € infliximab; $p<0.05$].

Conclusiones:

La elección de etanercept parece contribuir a un menor gasto farmacéutico en nuestro entorno. Sería necesaria una optimización en el manejo terapéutico de nuestros pacientes para lograr un mejor ajuste de dosis que permitiese optimizar el gasto farmacéutico.

Palabras clave

Adalimumab; etanercept; infliximab; anti-TNF α ; coste

Abstract

Objective: to assess the cost of different biological therapies through the analysis of the theoretical and actual annual costs in routine clinical practice.

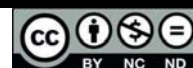
Materials and method: retrospective observational study in patients with rheumatoid arthritis (RA) or spondylitis (AS) who initiated treatment with any of the available anti-TNF- α may of 2013 to September 2015. The average annual cost per patient depending on the treatment and pathology analyzed.

Results: 94 pharmaceutical records of patients with rheumatologic disease diagnosed were analyzed [49 (52.1%)] AR and 45 (47.9%) EA]. Treatment received during the period of study: patients with RA (49.0% adalimumab, 44.9% etanercept, 6.1% infliximab); patients with AD (44.4% adalimumab, 37.8% etanercept, 17.8% infliximab).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felix.gomez.sspa@juntadeandalucia.es (Félix Gómez-De Rueda).

Recibido el 18 de octubre de 2016; aceptado el 12 de enero de 2017.



The average annual cost per patient was €12.009,3. There were no differences in annual costs among the different treatments for RA [(11.977,8 € adalimumab, 11.015,2 € etanercept, 10.717,8 € infliximab; $p>0,05$), while in the case of the EA etanercept turned out to be the lowest cost treatment [(12.231,49 € adalimumab, 12.088,2 € etanercept, 14.598,7 € infliximab; $p<0,05$).]

Conclusions: the choice of etanercept appears to contribute to lower pharmaceutical spending in our environment. Would be necessary an optimization in the management of our patients to achieve a better adjustment of doses that allowed optimize the expenditure pharmaceutical

KEYWORDS

Adalimumab; etanercept; infliximab; anti-TNF α ; cost.

Glosario de abreviaturas

TNF- α : factor de necrosis tumoral tipo alfa

AR: artritis reumatoide

AP: artritis psoriásica

EA: espondilitis anquilosante

CAL: comisión asesora local

CAP: coste anual por paciente

RD: Real decreto

DAH: Diraya Atención Hospitalaria

PVL: precio venta laboratorio

Introducción

La artritis reumatoide (AR) y la espondilitis anquilosante (EA) son dos de las artropatías crónicas inflamatorias más comunes en nuestro entorno, pudiendo afectar entre el 1% y el 3% de la población¹. Dichas patologías ocasionan daño articular, deformidad e incapacidad funcional^{2,3}, lo que a menudo supone un gran impacto negativo en la calidad de vida del paciente y un aumento de la morbimortalidad^{4,5}.

Estas manifestaciones durante el transcurso de la enfermedad, exigen la utilización de fármacos –en ocasiones terapias combinadas- dirigidos a paliar no solo la acentuación del dolor, sino la incapacidad física derivada de la evolución clínica de la enfermedad.

En los últimos años, la reumatología ha experimentado la incorporación de novedosas terapias capaces de abordar el dolor a distintos niveles, como es el caso de los fármacos “anti-TNF- α ” (del inglés *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) o Factor de Necrosis Tumoral tipo alfa). Esta molécula, es una proteína del grupo de las citocinas, liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación (actividad proinflamatoria), la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías tanto reumatológicas como de otra causa²¹.

Los medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral tipo alfa o anti-TNF- α , son medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos. Este tipo de fármacos, están compuestos por proteínas de gran tamaño obtenidas en su mayor parte, mediante técnicas de DNA recombinante (rDNA) o por anticuerpos monoclonales¹⁸. Estos medicamentos se diferencian de los obtenidos por síntesis química básicamente en dos aspectos: el enfoque más específico de su desarrollo y la complejidad a la hora de obtenerlos. Así, el desarrollo de estos medicamentos se basa en identificar en primer lugar los mecanismos biológicos de la enfermedad y sus componentes bioquímicos (por ejemplo, receptores celulares, inmunoglobulinas o proteínas específicas) y en desarrollar después moléculas que tengan como objetivo esos componentes. Además se obtienen en sistemas «vivos» (bacterias, levaduras, células de mamíferos) por lo que su producción, purificación y evaluación son mucho más complejas que las de los medicamentos obtenidos por síntesis química^{19,20}.

Estos fármacos, obviamente se formulan en presentaciones comerciales dirigidas a una población diana, sin embargo son muchos los pacientes que transcurrido un tiempo, son capaces de mantener la estabilidad terapéutica con dosis inferiores a las comercializadas.

Dada esta situación, el desarrollo de estrategias de contención del gasto, fundamentadas en la garantía de una adecuada evaluación y selección de tratamientos, son considerados cada vez más, objetivos de vital importancia en el ámbito asistencial⁶.

Este es el caso de algunas de las actuales terapias biológicas, las cuales suponen un avance crucial para el abordaje de las artropatías, logrando un mejor control de la enfermedad y en consecuencia, una mejora de la capacidad funcional y de calidad de vida de los pacientes^{7,8}.

Estudios farmacocinéticos de los inhibidores del “Factor de Necrosis Tumoral- α ” -del inglés *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α)- han demostrado la existencia de significativas variabilidades interindividuales^{1,9,10} en la respuesta a los mismos.

En la práctica clínica diaria, las particularidades fisiopatológicas de los pacientes y la respuesta a determinados fármacos, pueden llegar a requerir modificaciones en la dosificación que originan desviaciones sustanciales de coste¹¹.

En base a esta situación, es razonable tratar de identificar la dosis mínima eficaz capaz de proporcionar un adecuado control de la enfermedad una vez que la actividad inflamatoria se haya resuelto¹.

Sin desdeñar uno de los axiomas de la Atención Sanitaria, en cuanto a equidad se refiere, los Servicios de Salud están obligados a garantizar una igualdad de acceso al coste más efectivo posible, pudiendo evitar así situaciones

paradójicas de coste oportunidad *-valor de la mejor opción no realizada-* ya que dadas las actuales presentaciones comerciales, podríamos encontrarnos ante la situación de estar tratando a pacientes terapéuticamente estables con más dosis de la actualmente necesaria para su tratamiento habitual¹.

El objetivo principal de este estudio, es por tanto, evaluar el coste/tratamiento de algunas de las terapias biológicas más usadas en nuestro entorno, además de evaluar la diferencia existente entre la dosis recibida y la teórica a recibir, así como el patrón de uso de las diferentes terapias biológicas más utilizadas.

Método

Estudio retrospectivo y observacional de 28 meses de duración, donde se incluyeron pacientes mayores de edad diagnosticados de AR o EA que según la *Comisión Asesora Local (CAL)*, cumplieran criterios para iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF- α .

El protocolo de inclusión en terapias biológicas de nuestro centro incluye: a) Historia clínica meticulosa (anamnesis dirigida a descartar infecciones subyacentes [tuberculosis, hepatitis B y C y VIH], patología previa o actual que comporte riesgo para este tipo de terapias o cualquier dato que condicione el tipo de tratamiento, b) exploración física completa, c) exploraciones complementarias incluyendo hemograma, bioquímica, VSG, PCR y AGA, autoanticuerpos (ANA, ENA, ACA y anti-DNA), radiología de tórax y articulaciones, además de Mantoux y Booster, d) valoración de actividad basal y consentimiento informado detallando beneficios y riesgos del tratamiento.

Para reproducir el modelo, se recogieron datos registrados de pacientes que habían iniciado tratamiento biológico con *etanercept*, *adalimumab* o *infliximab*, consultando para ello las aplicaciones corporativas del *Servicio Andaluz de Salud -DAH® (Diraya Atención Hospitalaria)* y *Athos® (Prescripción Electrónica Asistida)*. El periodo de estudio comprendió desde Mayo de 2013 a Septiembre de 2015, ambos inclusive.

Para ello, se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes que, según criterios de inclusión (*mayores de edad, diagnóstico positivo y confirmado de AR o EA, no haber sido tratado previo al inicio del estudio, no presentar otra enfermedad en el momento del reclutamiento y no estar en tratamiento de infección activa*), cumplieran los requisitos para inicio de tratamiento con anti-TNF- α , recogiendo duración y coste de los tratamientos que recibió cada paciente desde el inicio del periodo de estudio.

Igualmente, los datos registrados fueron: *estado basal, dosis teóricas, dosis recibidas, duración del tratamiento y coste anual por paciente (C.A.P)*, el cual fue estimado mediante la expresión:

$$C.A.P = N^{\circ} \text{ total de dosis recibidas} \times \text{coste de la unidad/años de tratamiento activo}$$

Los costes farmacológicos se calcularon en función del *PVL (Precio Venta de Laboratorio)*, considerando ya la deducción del Real Decreto 8/2010 (7,5%) y el IVA (4%) y teniendo en cuenta las posologías de uso en el hospital (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costes unitarios y pauta de tratamiento teórico.				
Fármaco	Unidad Tratamiento	Coste PVL+IVA 7.5% RD	Posología AR	Posología EA
Adalimumab	1 vial/50mg	494,61 €	40mg/2 semanas	40mg/2 semanas
Etanercept	1 vial/50mg	227,81 €	50 mg/semana	50 mg/semana
Infliximab	1 mg	5,16 €	3 mg/kg/8 semanas	5 mg/kg/8 semanas

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; RD: Real Decreto 8/2010

Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó la descripción de todas las variables mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables continuas, además de frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Para determinar la significación estadística de variables continuas se utilizó la *"t de Student"* y la *"U de Mann-Withney"*, mientras que en las variables categóricas, se utilizó *Chi-Cuadrado (χ^2) de Pearson* o *test exacto de Fisher*. Las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

Para el cálculo y análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 17.0.

Resultados

Se analizaron un total de 94 registros farmacéuticos de pacientes, de los cuales 49 (52.1%) fueron diagnosticados de AR y 45 (47.9%) de EA.

La **tabla 2** muestra las características clínicas de los pacientes en el momento de iniciar el primer tratamiento biológico.

Tabla 2. Características clínicas basales de los pacientes.

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total	*p
Artritis Reumatoide	28	20	1	49	
FRIGM (UI/ml) positivo, n (%)	14 (50)	12 (60)	1 (100)	27 (55,1)	0,488
VSG (mm/h), media (DE)	31,9 (26,0)	31,5 (20,5)	15,0 (-)	31,3 (23,4)	0,789
PCR (mg/dl), media (DE)	7,8 (9,4)	8,3 (8,3)	7, 0 (-)	8,0 (8,7)	0,983
HAQ, media (DE)	1,3 (0,6)	1,3 (0,5)	1,3 (-)	0,5 (1,3)	0,923
Espondilitis anquilosante	19	17	9	45	
HLAB27 positivo, n (%)	15 (78,9)	15 (88,2)	4 (44,4)	34 (75,5)	0,058
VSG (mm/h), media (DE)	28,8 (26,5)	22,5 (15,5)	12,5 (7,8)	23,5 (20,6)	0,014
ASQoL, media (DE)	8,1 (4,6)	7,2 (3,6)	9,7 (4,1)	8,0 (4,1)	0,209
PCR (mg/L), media (DE)	5,1 (5,0)	8,4 (8,4)	10,5 (7,11)	7,3 (7,0)	0,429
BASDAI	6,0 (1,9)	7,3 (1,3)	7,7 (1,1)	6,3 (1,7)	0,033

*Valor de p entre grupos de tratamiento

FRIGM: Factor reumatoide (Valor norma: 10 – 15 UI/mL); **VSG:** velocidad de sedimentación globular (Valor normal: 0- 10 mm/h); **PCR:** proteína C reactiva (Valor normal: 0 – 5 mg/L); **HAQ:** Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis; **HLAB27:** antígeno leucocitario humano B27 (Valor normal: < 50% negativo); **ASQoL:** The Ankylosing Spondylitis Quality of Life; **BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Análíticamente casi todos los pacientes resultaron ser muy similares en cuanto a las variables analizadas, a excepción del grupo de EA en tratamiento con adalimumab, que evidenció valores en la VSG (velocidad de sedimentación globular) superiores a los otros grupos ($p < 0,05$).

De forma similar, lo mismo ocurrió con la variable *BASDAI*, que fue inferior en el caso de adalimumab ($p = 0,033$).

De los 94 casos estudiados, el 50% (47 pacientes) recibieron tratamiento con adalimumab, el 39,4% (37 pacientes) etanercept y el 10,6% (10 pacientes) infliximab.

De la misma manera y dada la distribución por patología, en AR 29 pacientes (56,9%) recibieron adalimumab, 21 de ellos (41,2%) etanercept y 1 (1,9%) infliximab.

Para EA, la distribución obtenida fue 18 pacientes (41,8%) en tratamiento con adalimumab, 16 (37,2%) con etanercept y 9 (21%) con infliximab.

Los pacientes con AR estuvieron en tratamiento con anti TNF- α una media de 19,06 meses (rango 17,1 a 22) sin que fueran observadas diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos (adalimumab 22 meses, etanercept 17,1 e infliximab 18,1 meses; $p > 0,05$), mientras que en el caso de los pacientes con EA, el tiempo medio de tratamiento fue de 24,2 meses (adalimumab 27,9 meses, etanercept 10,5 meses e infliximab 34,1 meses, $p < 0,05$), siendo etanercept el tratamiento empleado durante un menor periodo de tiempo. De la misma manera y dada la distribución por patología, en AR 29 pacientes (56,9%) recibieron adalimumab, 21 de ellos (41,2%) etanercept y 1 (1,9%) infliximab.

Para EA, la distribución obtenida fue 18 pacientes (41,8%) en tratamiento con adalimumab, 16 (37,2%) con etanercept y 9 (21%) con infliximab.

Los pacientes con AR estuvieron en tratamiento con anti TNF- α una media de 19,06 meses (rango 17,1 a 22) sin que fueran observadas diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos (adalimumab 22 meses, etanercept 17,1 e infliximab 18,1 meses; $p > 0,05$), mientras que en el caso de los pacientes con EA, el tiempo medio de tratamiento fue de 24,2 meses (adalimumab 27,9 meses, etanercept 10,5 meses e infliximab 34,1 meses, $p < 0,05$), siendo etanercept el tratamiento empleado durante un menor periodo de tiempo.

Con independencia del diagnóstico, el coste medio del tratamiento por paciente fue de 12.009,3 (\pm 2.402,1) euros/año, siendo menor entre aquellos pacientes que recibieron etanercept 11.482,95 (\pm 2.370,41 euros/año ($p < 0,05$)).

Sin embargo, al analizar los costes según patología, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos en el caso de la AR, siendo el coste medio por paciente de 11.468,4 (\pm 2.433) euros/año.

Para EA, el tratamiento con etanercept fue significativamente de menor coste respecto a adalimumab o infliximab 12.088,2 (\pm 1.245,5) euros/año ($p < 0,05$) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Coste anual por paciente					
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total	*p
Artritis Reumatoide	28	20	1	49	
Coste medio (€/año/paciente)/(DE)	11.977,8/ (±2.017,5)	11.015,2/ (±2.908,5)	10.717,8/ (±484,7)	11.468,4/ (±2.433)	>0.05
Espondilitis anquilosante	19	17	9	45	
Coste medio (€/año/paciente)/(DE)	12.231,49/ (±1.928,4)	12.088,2/ (±1.245,5)	14.598,7/ (±3.543,9)	12.598,2/ (±2.248,8)	<0.05
Coste total	47	37	10	94	
Coste medio (€/año/paciente)/(DE)	12.093,11/ (±1.958,74)	11.482,95/ (±2.370,41)	13.540,36/ (±3.482,1)	12.009,3/ (±2.402,1)	<0.05

*Valor de p entre grupos de tratamiento

En cuanto al valor medio de la dosis recibida respecto a la teórica comercial, no se observaron diferencias clínicamente significativas en función de los diferentes tratamientos y patologías (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de dosis recibida respecto de la teórica					
	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Total	*p
Artritis Reumatoide	24	22	3	49	
Media (%), (DE)	92,8 (15,5)	92,7 (24,4)	120,8 (28,5)	94,5 (21,4)	>0.05
Espondilitis anquilosante	20	17	8	45	
Media (%), (DE)	94,8 (14,9)	101,7 (10,4)	94,5 (11,8)	97,4 (13,0)	>0.05
Coste total	44	39	11	94	
Media (%), (DE)	93,7 (15,1)	96,6 (19,9)	101,7 (20,2)	95,9 (17,8)	>0.05

*Valor de p entre grupos de tratamiento

Discusión

Este trabajo muestra de manera descriptiva, el coste anual por paciente de los principales tratamientos biológicos empleados en dos de las más frecuentes enfermedades reumáticas, siendo además, de los pocos estudios que ha comparado de forma directa, distintos anti-TNF- α ¹².

Por otro lado, un reciente meta-análisis¹² en el que se comparó la eficacia y seguridad de los principales anti-TNF- α , no logró concluir datos acerca de la mayor eficacia de ninguno de ellos respecto al resto, aunque sí llegó a sugerir, un perfil de seguridad más adecuado para etanercept.

Dada la ausencia de datos capaz de demostrar la superioridad de alguno de los anti-TNF comercializados respecto a sus competidores, es necesario llevar a cabo una adecuada evaluación y selección del medicamento, en función del impacto económico que supone. Por esta razón, son varios, los estudios de ámbito nacional que han evaluado comparativamente la repercusión económica que los diferentes anti-TNF suponen al sistema sanitario^{6, 13-17}, habiéndose llevado a cabo la mayoría de ellos, en AR.

Los datos del presente estudio, muestran en conjunto, una significación estadística en el coste asociado a los tratamientos anti-TNF, siendo etanercept el de menor repercusión.

Recientemente, Gómez D et al. (2014) llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 462 pacientes, cuyo objetivo principal fue evaluar los patrones de utilización de las terapias biológicas más prevalentes y calcular su coste en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias (AR, EA y Artritis Psoriásica)¹⁴. Sin embargo, sus hallazgos evidenciaron un coste medio anual por paciente, similar al observado en nuestro estudio (11.957,96€ frente a 12.009,3€), resultando ser etanercept en su caso el tratamiento más asequible (10.172,64€), seguido de infliximab (12.283,53€) y finalmente por adalimumab (13.073,19€); (p<0.001)¹⁴.

Nuestro trabajo, organizado por patologías, ha logrado evidenciar las significativas diferencias entre el coste asociado a los diferentes tratamientos, donde etanercept resultó ser el tratamiento más eficiente (11.482,95€) comparativamente con adalimumab (12.093,11€) e infliximab (13.540,36€); (p<0.05).

De igual forma, estos resultados, se encuentran en consonancia con lo publicado por Escudero-Vilaplana et al.¹⁷(2015) en estudios realizados también en EA (comparación de medias), si bien no coinciden de manera precisa en la cuantía de los mismos: etanercept (10.516€), adalimumab (11.934€), e infliximab (14.235€) (p < 0.05).

Sin embargo, nuestros resultados -en contra de lo publicado por Gómez et al¹⁴ (2014) y por Ramírez-Herraiz et al¹⁶ (2013)-, no mostraron diferencias económicas significativas entre las diversas opciones de tratamiento, como ocurrió en el grupo de AR (11.977,80€ adalimumab, 11.015,20€ etanercept y 10.717,80€ infliximab, p>0,05) y sí en el grupo de EA (12.231,49€ adalimumab, 12088,20€ etanercept y 14.598,7€ infliximab) Además los costes de etanercept son superiores a los descritos en la bibliografía^{14, 16}.

Ramírez et al¹⁶ (2013) publicaron un coste anual medio significativamente mayor: adalimumab (11.962,58€), etanercept (9.594.73€) e infliximab (10.094.53€) (p<0.05) al igual que ocurrió con Gómez et al¹⁴(2014), cuyos datos de coste oscilaron entre 13.281,83€ para adalimumab, 10.135,36€ para etanercept y 11.136,59€ en el caso de infliximab; (p < 0.001).

En contra de otros datos publicados^{11,14,15} y a la vista de estas cifras, nuestros datos no mostraron diferencias significativas de acuerdo a los anti-TNF usados, en cuanto al porcentaje de dosis recibida/dosis teórica se refiere, lo que permitiría relacionar una mejora contributiva en el gasto farmacéutico.

En cuanto a la no significación de los datos obtenidos, es importante destacar que, en el análisis del porcentaje de dosis recibida respecto a la teórica, ninguno de los tres fármacos biológicos estudiados (etanercept, infliximab y adalimumab), mostraron significación estadística ni en el cuadro clínico (AR y EA) ni en el coste total ($p>0,05$).

De la misma manera, tampoco se evidenció significación por coste anual por paciente en el grupo de AR, para cualquiera de los fármacos ($p>0,05$).

Finalmente y como limitación a nuestro trabajo, hay que tener en cuenta para valorar los resultados, que no todas las características basales de los pacientes fueron homogéneas entre los grupos de tratamiento. Además no se tuvieron en cuenta efectos adversos o el número de línea de tratamiento, todas ellas circunstancias que podrían influir tanto en la dosis media individualizada como en el coste.

Conclusiones

La elección de etanercept como primera línea de tratamiento parece constituir una alternativa eficaz y segura, lo que podría tenerse en cuenta como posible primer escalón terapéutico para la mayoría de pacientes y contribuir a la mejora del gasto farmacéutico e EA.

Dados los resultados obtenidos por otros autores, sus trabajos sugieren la posibilidad de optimización del tratamiento de nuestros pacientes, lo que tal vez, podría posibilitar el ajuste de dosis terapéutica necesaria respecto a la comercial, pudiendo optimizar el coste final de los tratamientos, aunque este no era objetivo de nuestro trabajo.

No obstante, este y otros trabajos, son solo una pequeña contribución en esta área de trabajo, por lo que serían necesarios estudios más amplios y completos capaces de apoyar estos resultados.

Contribución de autoría

F. Gómez De Rueda concibió el estudio y redactó tanto el borrador inicial como el definitivo y Laura Robles llevó a cabo el tratamiento de datos y el análisis estadístico.

El resto de autores contribuyeron en su proporcional medida a la recogida de datos, aporte de ideas y revisión tanto de los borradores como de la versión final del documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Los autores no han recibido financiación alguna durante la preparación de este manuscrito.

Referencias

1. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1200-1209.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285):903-911.
3. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2127-2137.
4. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel BM, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):897-900.
5. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S16-S22.
6. Fernández Pérez A, Pérez Rodríguez N, Piñeiro Conde S, I López Rodríguez I, López García V. Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas. *Galicia Clin* 2012;73(4):143-146.
7. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 2:ii2-34.
8. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013;33(9):2199-2213.
9. den BA, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van RP, Sander O et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(11):2288-2298.
10. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000;34(2):161-164.

11. Borrás-Blasco J, Navarro RA. Dose modification of anti-TNF in rheumatoid arthritis and estimated economical impact: a review of observational studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015;15(1):71-79.
12. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7(1):e30275.
13. Rubio-Terres C, Ordoñas Baines JP, Pla PR, Martínez NC, Sánchez Garre MJ, Rosado Souviron MA et al. [Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study)]. *Farm Hosp* 2007;31(2):78-92.
14. Gómez Gómez D, Colón López de Dicastillo A, Ochagavía Sufrategui M, Valero Domínguez M. Estimación del coste real de las terapias anti-TNF en enfermedades reumáticas. *Revista de la O F I L* 2014;25;2:91-100.
15. Borrás-Blasco J, Castera MD, Cortes X, Rosique-Robles JD, Abad FJ. Economical impact associated with a biological therapy prioritization protocol in patients with rheumatoid arthritis in the Hospital of Sagunto. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(11):1561-1567.
16. Ramírez-Herraiz E, Escudero-Vilaplana V, Alanon-Plaza E, Trovato-Lopez N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladron A et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(4):559-565.
17. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herraiz E, Alanon-Plaza E, Trovato-Lopez N, García-Vicuna R, Carreno-Perez L et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice. *Int J Clin Pharm* 2015;37(5):808-814.
18. Medicamentos anti-tnf: aspectos prácticos en atención primaria. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v17_n3.pdf [consultado el 17/11/2016].
19. Kleinberg M, Wilkinson K. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61:695-710.
20. Jackson JM. TNF- α inhibitors. *Dermatol Ther.* 2007;20:251-64.
21. González D., Rodríguez, A.B., Pariente, J.A. "TNF α -induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K562 is dependent of intracellular ROS generation". *Molec and Cell Biochem* 390: 281-287.



Original
Artículo español

Acción insecticida más tardía con bioproductos de tres plantas para el control del gorgojo pardo *Acanthoscelides obtectus*.

Later insecticide action of bioproducts from three plants for controlling the brown weevil *Acanthoscelides obtectus*.

Leónides Castellanos González¹, Mayedín Lorenzo Cruz², Roquelina Jiménez Carbonell³

¹Profesor de la Universidad de Pamplona . Carretera Bucaramanga. Km 1. Pamplona. Norte de Santander. Colombia

²Empresa de Seguro Nacional Cienfuegos. Calzada de Dolores. Entre 49 y 51: Cienfuegos. Cuba

³Laboratorio Provincial de Sanidad Vegetal. Cienfuegos. Carretera a Palmira Km 4. Cienfuegos. Cuba

Resumen

Antecedentes: Los gorgojos producen serios daños a los granos almacenados, en particular al frijol. El empleo de productos químicos constituye un riesgo para la salud de las personas por lo que se hace necesario la búsqueda de alternativas eficaces y menos tóxicas.

Objetivo: Determinar la mortalidad *in vitro* sobre *Acanthoscelides obtectus* (Say) de tres bioproductos conteniendo polvos de *Azadirachta indica* Juss. (nim), *Melia azedarach* L. (paraíso) y *Eucalyptus* sp. (eucalipto)

Configuración y Diseño: Se realizaron tres ensayos con diseños completamente aleatorizados con cuatro tratamientos y cuatro repeticiones (placas). Los tratamientos estuvieron constituidos por tres proporciones (25, 50 y 75%) de las hojas cada planta, mezcladas con cal y zeolita, y un testigo

Materiales y Métodos: En los ensayos se utilizaron adultos de *A. obtectus* alimentados con frijol. Se determinó el porcentaje de mortalidad a las 48, 72 y 168 horas posteriores al tratamiento con los fitoplaguicidas

Análisis Estadístico utilizado: Los datos se transformaron en $2 \arcsen \sqrt{p}$, y se procesaron por medio de un análisis de varianza., utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15. Las medias se compararon por el test de Tukey para $P < 0,05$

Conclusiones: Aunque los bioproductos de nim, paraíso y eucalipto en forma de polvos no siempre logran en condiciones de laboratorio mortalidades de los adultos de *Acanthoscelides obtectus* (Say) superiores a 70% a las 24 horas a la proporción de 25 %, si superan este valor al pasar el tiempo, alcanzando 100 % de mortalidad a las 168 horas a todas las concentraciones estudiadas.

Palabras clave

control alternativo; extractos vegetales; insecto; plaga de almacén

Abstract

Background: The weevils produce serious damages to the stored grains, in particular to the bean. The employment of chemical products in these cases constitutes a risk for the health of people for that it is necessary the search new alternatives, effective and less toxic

Aims: to determine the *in vitro* mortality on *Acanthoscelides obtectus* (Say) by three bioproducts containing powders of *Azadirachta indica* Juss. (neem), *Melia azedarach* L. (paradise) y *Eucalyptus* sp. (eucalipto)

Settings and Design: Three assay with totally randomized designs were carried out with four treatments and four repetitions (Petri dish). The treatments were constituted by three concentrations (25, 50 and 75%) of each bioproduct and a control

Methods and Material: For the assays, adults of *A. obtectus* were fed with beans. The percentage of mortality was determined at the 48, 72 and 168 hours after the treatment with the phytopesticide

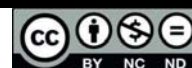
Statistical analysis used: Data were transformed in $\arcsen \sqrt{x}$, and they were processed by means of a variance analysis, using the statistical package SPSS version 15. The media were compared by the test of Tukey for $P < 0,05$

Conclusions: Although neem, paradise and eucalyptus bioproducts in form of powders to the proportion of 25%, don't always got mortalities higher than 70% at 24 hours against the adults of *Acanthoscelides obtectus* (Say) under laboratory conditions, they overcome this value later, reaching 100% of mortality at 168 hours to all the studied concentrations.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lccastell@gmail.com (Leonides Castellanos Gonzalez).

Recibido el 28 de enero de 2017; aceptado el 25 de febrero de 2017.



KEYWORDS

alternative control, vegetable extracts, insect, storage pest

Contribución a la literatura científica

Los resultados hacen aportes al conocimiento sobre la eficacia de tres bioproductos a base de polvos de *Azadirachta indica* Juss, *Melia azedarach* L. y *Eucalyptus* sp., mezclados con otros materiales, para el control del gorgojo pardo del frijol *Acanthoscelides obtectus* (Say)

Introducción

El almacenaje de granos y otros rublos derivados de la producción agraria, sean importados o de producción nacional, constituye una actividad muy especializada, entre los aspectos a considerar para que dichos productos se conserven con la calidad necesaria para su uso industrial o consumo directo está la prevención y control de organismos dañinos que pueden constituir plagas de almacén o contaminarlos, inhabilitándolos para el consumo humano o animal ⁽¹⁾.

El gorgojo pardo *Acanthoscelides obtectus* (Say) (Coleóptera, Bruchidae) se informa como plaga primaria de productos almacenados a nivel mundial, fundamentalmente de las leguminosas como el frijol ⁽²⁾. Las plagas que atacan al frijol almacenado pueden provocar pérdidas de hasta un 35 % entre ellas la principal *A. obtectus* ⁽³⁾. Este insecto está recogido entre las plagas más importantes de los productos vegetales almacenados para Cuba ⁽⁴⁾.

Los fitoinsecticidas, constituyen una alternativa para control de plagas de los cultivos y sólo se han evaluado muy pocas plantas de las 250.000 que existen en el planeta ⁽⁵⁾. Entre las más empleadas con efecto insecticida se encuentran el árbol del nim (*Azadirachta indica* Juss), el paraíso (*Melia azedarach* L.) y el eucalipto (*Eucalyptus* sp.) ⁽⁶⁾.

En una recopilación de los resultados relacionados con el empleo de insecticidas vegetales como alternativa a los plaguicidas químicos en Nigeria se recomienda la incorporación de los polvos de un grupo de plantas para la protección de los granos almacenados, así como profundizar en las investigaciones relativas a la identificación de los principios activos y la eficacia de las diferentes formulaciones ⁽⁷⁾. En México se han realizado algunas investigaciones con el empleo de extractos acuosos de varias plantas contra *A. obtectus*, pero no con polvos ⁽³⁾.

En otra revisión realizada en Cuba señala al nim, el paraíso y el eucalipto como plantas de efecto insecticida, sin embargo de siete productos que se comercializan en ese país derivados del nim no se informa ninguno sobre *A. obtectus* ⁽⁸⁾. Además en otra recopilación de información solo se señala de forma general al paraíso con efecto sobre insectos plagas de semillas almacenadas ⁽⁹⁾. De esto se infiere que existen insuficientes resultados de investigación sobre los preparados de estas plantas para el control de *A. obtectus* y mucho menos con respecto los formulados en forma de polvo.

Teniendo en cuenta los anteriores antecedentes el objetivo de la presente investigación fue determinar la mortalidad *in vitro* sobre *Acanthoscelides obtectus* (Say) de tres bioproductos conteniendo polvos de *Azadirachta indica* Juss. (nim), *Melia azedarach* L.(paraíso) y *Eucalyptus* sp. (eucalipto).

Material y Métodos

Se realizaron tres ensayos utilizando adultos de *A. obtectus*. Para la cría de los insectos en condiciones de laboratorio se emplearon recipientes de cristal cubiertos por malla fina de forma que el aire circulara libremente. Se empleó como alimento granos de *Phaseolus vulgaris* L. (frijol). Este proceso se repitió sucesivas veces por un período de cuatro meses hasta obtener generaciones homogéneas.

Para la obtención de los bioproductos se utilizaron polvos de hojas de plantas adultas de las plantas: nim, paraíso y eucalipto. Todas fueron recolectadas en horas de la mañana en fincas ecológicas en zonas aledañas a la ciudad de Cienfuegos, en la colecta se seleccionaron las hojas más extendidas y sanas.

El material vegetal se dejó secar a temperatura ambiente sobre bandejas, protegidas de la luz durante 15 días, y luego se fragmentó. Una vez secas, fueron trituradas en un molino y el material obtenido fue pasado secuencialmente por 2 tamices de 500 μ y 250 μ hasta quedar en condición de polvo.

Las muestras fueron envasadas en frascos de vidrio color ámbar para evitar las fotolisis, rotuladas, y guardadas a temperatura ambiente y oscuridad. Con los polvos secos obtenidos se prepararon 100 g de los bioproductos de cada planta a las proporciones de 25, 50 y 75%, procediendo de la siguiente forma

- Bioproducto al 75 %: 75g de polvo vegetal, 12,5 g de cal agrícola y 12,5 g de polvo de zeolita.
- Bioproducto al 50 %: 50g de polvo vegetal, 12,5 g de cal agrícola, 12,5 g de polvo de zeolita y 25 g de caolín.
- Bioproducto al 25 %: 25g de polvo vegetal, 12,5 g de cal agrícola y 12,5 g de polvo de zeolita y 50 g de caolín.

Se realizaron tres ensayos, uno por bioproducto de cada planta. Cada ensayo se condujo sobre un diseño completamente aleatorizado y contó con cuatro tratamientos, tres del bioproducto vegetal de cada planta al 25%, 50% y 75% y un testigo, con cuatro repeticiones para un total de 16 unidades experimentales.

Se utilizó una placa Petri de 145/20 mm como unidad experimental, en la que se colocaron con una pinza 10 individuos adultos de la especie del insecto. A cada placa se le agregaron 20 g de semilla de frijol en buen estado y libre de plagas e impurezas, las cuales fueron mezcladas con 1 g de polvo del bioproducto a las diferentes concentraciones, o sea, al 5 % del peso del alimento según el tratamiento, a las concentraciones de 25%, 50% y 75%. Al testigo solo se le adicionó el alimento.

Se realizaron evaluaciones a las 48 horas, 72 horas y 168 horas posteriores a la aplicación del preparado. En cada momento se realizó el conteo de los individuos vivos y muertos, extrayéndose todos los individuos muertos de cada placa Petri, para hacer correctamente las evaluaciones posteriores. Se determinó la mortalidad corregida utilizando la fórmula de Abbott ⁽¹⁰⁾.

$$\% \text{ mortalidad corregida} = (X - Y) / (100 - Y) * 100$$

Donde X: Porcentaje de mortalidad en el tratamiento.

Y: Porcentaje de mortalidad en el testigo.

Los datos de mortalidad en porcentaje se transformaron en $2 \arcsen \sqrt{p}$ y se procesaron por medio de un análisis de varianza para cada ensayo, una vez comprobada la normalidad por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, utilizando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 15. Las medias se compararon por el test de Tukey, ($P < 0.05$)

Resultados

El bioproducto a base del polvo de *A. indica* provocó niveles de mortalidad superiores a 75 % contra *A. obtectus* a las 48 horas sin diferencia estadística entre las tres concentraciones ensayadas. A las 72 horas los valores de mortalidad logrados fueron superiores a 85 %, no se presentaron diferencias estadísticas entre las concentraciones estudiadas en cada momento (Tabla 1). A las 168 horas se obtuvo 100 % de mortalidad para el bioproducto a todas las concentraciones.

Tabla 1. Porcentaje de mortalidad causada por el biopreparado a base del polvo de *Azadirachta indica* (nim) sobre *Acanthoscelides obtectus* (Say) a los diferentes tiempos de evaluación.

Bioproducto (%)	48 horas		72 horas	
	-----Porcentaje de mortalidad -----			
	2arc sen \sqrt{p}	Original	2arc sen \sqrt{p}	Original
75	2,56 a	92	2,62 a	95
50	2,48 a	90	2,83 a	97,0
25	2,11 a	76	2,48 a	90,0
Error Típico	0,54		0,54	
C.V. (%)	19,2		16,5	

*Valores con letras iguales en las columnas no difieren para $P < 0,05$ según test de Tukey

El bioproducto de *M. azedarach* contra *A. obtectus* manifestó mortalidades entre 64 y 92 % a las 48 horas sin diferencia estadística entre los tratamientos. El bioproducto al 25% no alcanzó el 70 % de eficacia exigido por la sanidad vegetal en condiciones de campo ⁽¹¹⁾, sin embargo a las 72 horas se alcanzaron valores de mortalidad entre 89 y 97,7 % para todas las proporciones sin diferencia estadística (Tabla 2) y 100 % todas las a 168 horas.

Tabla 2. Porcentaje de mortalidad causada por el biopreparado a base del polvo de *Melia azedarach* L. (paraíso) sobre *Acanthoscelides obtectus* (Say) a los diferentes tiempos de evaluación.

Bioproducto (%)	48 horas		72 horas	
	-----Porcentaje de mortalidad -----			
	2arc sen \sqrt{p}	Original	2arc sen \sqrt{p}	Original
75	2,56 a	92	2,62 a	93,0
50	2,48 a	90	2,83 a	97,5
25	1,85 b	64	2,48 a	90,0
Error Típico	0,53		0,54	
C.V. (%)	19,7		16,5	

*Valores con letras iguales en las columnas no difieren para $P < 0,05$ según test de Tukey

Sobre *A. obtectus* el bioproducto a base de eucalipto solo resultó efectivo (más de 70 % de mortalidad, según el criterio del Centro Nacional de Sanidad Vegetal de Cuba) ⁽¹¹⁾ a las 48 horas a la proporción más alta (75%), sin embargo a las 72 horas los valores de mortalidad fueron superiores al 78% sin diferencia estadística entre las tres tratamientos (Tabla 3). A las 168 horas se alcanza 100 % de mortalidad en todas las proporciones del bioproducto.

Tabla 3. Porcentaje de mortalidad causada por el biopreparado a base del polvo de *Eucalyptus* sp (eucalipto) sobre *Acanthoscelides obtectus* (Say) a los diferentes tiempos de evaluación.

Bioproducto (%)	48 horas		72 horas	
	-----Porcentaje de mortalidad -----			
	2arc sen \sqrt{p}	Original	2arc sen \sqrt{p}	Original
75	2,17 a	78	2,83 a	97,5
50	1,94 b	68	2,89 a	98,5
25	1,69 c	56	2,17 a	78,0
Error Típico	0,44		0,54	
C.V. (%)	19,2		16,7	

*Valores con letras iguales en las columnas no difieren para $P < 0,05$ según test de Tukey

Discusión

En estudios con *Callosobruchus maculatus*, una especie de la misma familia que *A. obtectus*, y el empleo de las hojas y semillas en polvos de *A. indica* se observó un ligero incremento de la mortalidad⁽¹²⁾.

Con un bioproducto similar al estudiado a base de hojas del árbol del nim al 25, 50 y 75 % fueron obtenidos 12,61 y 100 % de mortalidad, respectivamente, a las 72 horas sobre *Sitophilus oryzae* (L.)⁽¹³⁾, lo cual refleja una mortalidad relativamente superior sobre *A. obtectus* a las concentración más baja (25%), en el presente estudio.

Los resultados con el bioproducto de paraíso superan a los referidos por otros investigadores en experimentos realizados con polvos de esta planta al obtener solo un 79 % de mortalidad del gorgojo pardo del frijol (*A. obtectus*)⁽¹⁴⁾, sin embargo se asemejan a los de otros resultados⁽¹⁵⁾ donde se obtuvo un 100 % de control sobre otro insecto plaga de almacén *Rhizoperta dominica* con polvos de paraíso a las 72 horas con concentraciones iguales o superiores al 40% y con otros informes donde se obtuvieron mortalidades de 89 % sobre *Sitophilus oryzae* (L.) con un bioproducto de nim similar al estudiado a la concentración de 25 %⁽¹³⁾.

Los presentes resultados superan ligeramente a los obtenidos en México con extractos acuosos de eucalipto (*Eucalyptus globulus*), ya que a los tres días del tratamiento no se alcanzó el 70% de mortalidad del gorgojo pardo del frijol, mientras que un 100 % de mortalidad se obtuvo posteriormente a los nueve días⁽³⁾, mientras que en la presente investigación con los bioproductos a base de polvo para las tres plantas, se logró este valor de mortalidad a los 168 horas (siete días)

En general aunque en los presentes resultados no siempre manifestaron un 70 % de eficacia exigida⁽¹¹⁾ con la proporción más baja estudiada, se concuerda con los obtenidos en México⁽³⁾ donde se informa que los extractos acuosos de plantas de eucalipto y paraíso constituyen alternativas amigables contra *A. obtectus* por el nivel de mortalidad alcanzado, sin embargo no coinciden con otros informados en Cuba con biopreparados a base de polvos de nim, paraíso y eucalipto, los cuales no fueron eficaces para el control de otra plaga del frijol almacenado, *Zabrotes subfaciatus* (Bohemann)⁽¹⁶⁾.

La inclusión de la cal y la zeolita en los bioproductos estudiados le confieren una atributo adicional ya que estos minerales se han recomendado como insecticidas alternativos para el manejo de plagas de almacén por su acción sobre los huevos y las larvas de los insectos, debido a su efecto de deshidratación, teniendo el último mineral efectos también sobre los adultos⁽¹⁾.

El efecto insecticida del nim y del paraíso se atribuye a la síntesis por estas plantas de sustancias de diferente estructura química como terpenos (ejemplo la azadiractina) y triterpenos, que además tienen acción antialimentaria y repelente⁽⁵⁾. Del eucalipto se conoce que contiene altas dosis de citronelol, al cual se le confiere diferentes propiedades entre ellas insecticida⁽¹⁷⁾, y más específicamente se informa la presencia de aceites esenciales con efecto insecticida como el 1,8-cineole, el limonene, el alfa-pinene y el-cymene⁽¹⁸⁾.

Estos bioproductos en forma de polvos se adicionan a la lista recogida en los compendios sobre fitoplaguicidas en Cuba^(8,9), en específico constituyen nuevas alternativas para el control de plagas de almacén, los cuales pueden ser utilizados por su fácil acceso y elaboración a pequeña escala por los agricultores, pero también en grandes locales de almacenamiento de granos y semillas.

Dentro de los polvos que se emplean en Nigeria para el control de plagas de granos almacenados se recoge el polvo del nim⁽⁷⁾, pero no los de paraíso y eucalipto, por lo que estas dos plantas pudieran incorporarse a las recomendadas en ese país, ya que son de rápido desarrollo en las condiciones tropicales.

A pesar de que los bioproductos a base de nim, paraíso y eucalipto en forma de polvos a la proporción del 25 % no actúan con la rapidez que lo hacen los químicos, pueden constituir una alternativa amigable para el control de *A. obtectus*, sin una explotación alta de los recursos fitogenéticos de las tres especies de árboles.

Conclusiones

Aunque los bioproductos de *Azadirachta indica* Juss, el *Melia azedarach* L. y el *Eucalyptus* sp en forma de polvos no siempre logran en condiciones de laboratorio mortalidades de los adultos de *Acanthoscelides obtectus* (Say) superiores a 70% a las 24 horas a la proporción de 25 %, si superan este valor al pasar el tiempo, alcanzando 100 % de mortalidad a las 168 horas a todas las concentraciones estudiadas.

Referencias

1. Pérez E, Miralles L, Almaguel L, Vazquez L, Piedra F, Navarro A, Hernández G, Piedrahita J, Sotomayor S. 2010. Manejo integrado de plagas en almacenes, silos, instalaciones de la industria molinera y transportación de alimentos. Editora Centenario, S. A. 69 p.
2. Lorini I, Kizyzanowky FC, Franca-Neto JB, Assis A. Principales plagas y métodos de control de semillas durante el almacenamiento. Serie Semillas. EMBRAPA. Circular técnica Londrina. 2010; 73. 12p.
3. Nava PE, Gastelum HP, Camacho BJR, Valdéz TB, Bernal RCR, Herrera RF. Utilización de extractos de plantas para el control de gorgojo pardo *Acanthoscelides obtectus* (Say) en frijol almacenado. *Ra Ximhai*. 2010; 6.(1): 37-43.
4. De La Rosa J, Vázquez L. Distribución daños y lucha contra las principales plagas de productos vegetales y almacenados en Cuba. Instituto de Investigaciones de Sanidad Vegetal. Ministerio de la agricultura. Ediciones CIDISAV. La Habana. Cuba. 1991; 29p.
5. Silva GA, Lagunes JC, Rodríguez D. Insecticidas vegetales; una vieja y nueva alternativa en el manejo de insectos. *Revista Manejo Integrado de Plagas y Agroecología* 66: 4-12.
6. Alfonso, M. Los plaguicidas botánicos y su importancia en la agricultura orgánica. *Agricultura Orgánica*. 2002; 8 (2): 26-30.
7. Suleiman M, Yusuf MA. 2011. The potential of some plant powders as biopesticides against *Sitophilus zeamais* (Motsch.) (Coleoptera: Curculionidae) and *Callosobruchus Caculatus* (F.) (Coleoptera: Bruchidae) on stored grains: A review. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*. 2002; 4(2): 204 – 207.
8. Pino O, Sánchez Y, Rojas MM. Plant secondary metabolites as alternatives in pest management. I: An overview of their potential in Cuba. *Rev. Protección Veg.* 2013; 28 (2): 81-94.
9. Pino O, Sánchez Y, Rojas MM.. Plant secondary metabolites as alternatives in pest management. II: An overview of their potential in Cuba. *Rev. Protección Veg.* 28 (2): 95-108.
10. Abbott WS S. A method of computing the effectiveness of an insecticide. *J. Econ. Entomol.* Cap. 18. 1925; p 265-267.
11. Rajapakse RHS. 2006. The Potential of Plants and Plant products in Stored Insect Pest Management. *The Journal of Agricultural Sciences*. 2(1): 11 – 20.
12. Lorenzo M, Jiménez R, Castellanos L. Efectividad de formulados a base de extractos de Nim, Paraíso y Eucalipto para el control *Sitophilus oryzae* (L). *Agroecosistemas*. 2013;1(2): 157 -164. www.aes.ucf.edu.cu.
13. Armenta AJ, Camacho J, Apodaca M. Control de plagas de granos almacenados con insecticidas biorracionales en el norte de Sinaloa. En: *Tecnologías de Granos y Semillas Libros Técnicos: Serie Agricultura*. 1ª edición, México. 2009; p 129-140. <http://redesus.files.wordpress.com/2008/12/tecnologias-de-granos-y-semillas.pdf>.
14. Valdés R, Pozo E, Moya A, Cárdenas M. Comportamiento de *Z. subfasciatus* en semillas tratadas con polvos de especies botánicas. *Centro Agrícola*. 2015; 42(1): 79-84.
15. Pozo E, Contreras A. 2005. Efecto del paraíso (*Melia azedarach* (L.)) en polvo vegetal como insecticida sobre el gorgojo menor de los granos *Rhyzopertha dominica* (F.) en arroz. *Centro Agrícola*.. 2013; 32(2): 85-87.
16. Cerna E., Landeros F, Ochoa Y, Guevara L, Mohammad B, Olalde V. Evaluación de aceites y extractos vegetales para el control de *Sitophilus zeamaiz* y su efecto en la calidad de semilla de maíz. *Revista de la Facultad de Ciencias. Agrarias*. 2010; 42 (1): 135-145.
17. Maciel MV, Morais SM, Bevilaqua CML, Silv RA, Barro RS, Sousa RN, Sousa LC, Brito ES, Souza-Neto MA. Chemical composition of *Eucalyptus* spp. essential oils and their insecticidal effects on *Lutzomyia longipalpis*. *Veterinary Parasitology*. 2010; 167:(1) 1–7.



Revisión

Artículo español

Revisión de la evidencia científico-técnica disponible con respecto a citología líquida.

Review of available scientific and technical evidence regarding liquid-based cytology.

Alberto Frutos Pérez-Surio^{1,2}, Edgar Fernández-Alonso¹

¹ Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

² Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. Zaragoza, España.

Resumen

Introducción. El cáncer de cuello uterino se puede prevenir mediante diagnóstico precoz y tratamiento de pacientes con resultados anormales, disminuyendo así su incidencia y mortalidad. Frente a técnicas convencionales (Papanicolau), han surgido técnicas diagnósticas basadas en la preservación de la muestra en una solución estabilizante (citología líquida vaginal). Se evalúan los diferentes métodos de citología líquida utilizados en el cribado de cáncer de cérvix frente a la técnica de Papanicolau.

Metodología. Se realizó una revisión sistemática de la literatura (2010-2015). La búsqueda se desarrolló mediante la inclusión de términos MeSH como *cervical intraepitelial neoplasia* y *papilloma virus infection* en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, LILACS e IBECs. Los criterios de inclusión fueron mujeres adultas sometidas a cribado de cáncer de cérvix mediante técnicas de citología líquida vaginal, comparándolas con métodos convencionales.

Resultados. Se localizaron 464 referencias relacionadas con la fiabilidad-precisión de la prueba, de las que 13 se incluyeron en el informe. Se localizó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias realizado en 2013 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). La calidad de los estudios fue moderada y moderada-baja. AETSA incluyó estudios que englobaron más de 700.000 mujeres entre 14 y 90 años, a las cuales se les realizó cribado mediante citología líquida, comparándola con la convencional. Los estudios mostraron que las técnicas de citología líquida reducen el porcentaje de muestras insatisfactorias en comparación con las convencionales. El análisis de detección de anomalías celulares e índices de validez diagnóstica no mostraron diferencias significativas al comparar ambos métodos.

Conclusiones. Los estudios analizados presentaron limitaciones metodológicas. De ahí, que los resultados deban ser interpretados con cautela. La citología líquida vaginal no presentó mayor capacidad diagnóstica que los métodos convencionales, pero sí redujo, con resultados estadísticamente significativos, el número de muestras insatisfactorias frente a la citología convencional.

Palabras clave

Cáncer cervical; neoplasia cervical intraepitelial; citología líquida; prueba de Papanicolaou; cribado de cáncer cervical; prevención de cáncer cervical; técnicas diagnósticas de cáncer cervical

Abstract

Introduction. Cervical cancer can be prevented by early diagnosis and treatment of patients with abnormal results, thus decreasing their incidence and mortality. In contrast to conventional techniques (Papanicolau), diagnostic techniques have been developed based on the preservation of the sample in a stabilizing solution (liquid-based cytology). The different methods of liquid-based cytology used in the screening of cervical cancer against the Papanicolau technique are evaluated.

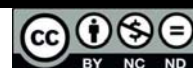
Material and methods. A systematic review of the literature has been performed (2010-2015). The search was developed by including MeSH terms as *cervical intraepithelial neoplasia* and *papilloma virus infection* in the MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, LILACS and IBECs databases. Inclusion criteria were adult women screened for cervical cancer using liquid-based cytology techniques, compared with conventional methods.

Results. 464 references were found related to the reliability-precision of the test, of which 13 were included in the report. A health technology assessment report was conducted in 2013 by the Agency for Health Technology Assessment of Andalusia (AETSA). The quality of the studies was moderate and moderate-low. AETSA found studies that included more than 700,000 women between 14 and 90 years old, who were screened by liquid-based cytology, compared to the conventional one. Studies have shown that liquid-based

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajfrutos@unizar.es (Alberto Frutos Pérez-Surio).

Recibido el 20 de febrero de 2017; aceptado el 27 de febrero de 2017.



cytology techniques reduce the percentage of unsatisfactory samples compared to conventional ones. The analysis of detection of cellular abnormalities and diagnostic validity indexes showed significant differences when comparing both methods.

Conclusions. The studies analyzed presented methodological limitations. Hence, the results should be interpreted with caution. Liquid-based cytology did not present greater diagnostic capacity than conventional methods, but it reduced, with statistically significant results, the number of samples unsatisfactory compared to conventional cytology.

KEYWORDS

Cervical Cancer; cervical intraepithelial neoplasia; Liquid-based citology; Papanicolaou test; Cervical cancer screening; Prevention of cervical cancer; Cervical Cancer diagnostic techniques

Introducción

El cáncer de cuello uterino, cervical o de cérvix, comienza en la pequeña abertura en el útero de la vagina. El cérvix, es la parte inferior estrecha del útero (matriz), siendo parte del aparato reproductor femenino. El virus del papiloma humano (VPH) causa el 99% de los cánceres de cérvix. Existen más de 100 tipos de VPH, de los que 40 infectan el tracto genital (género P) y el resto son VPH cutáneos (género Q, responsables de la epidermodisplasia verruciforme cutánea)¹. Para los VPH genitales, se establece una clasificación epidemiológica de los diferentes genotipos según el riesgo de desarrollar cáncer, distinguiendo entre riesgo alto establecido (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), riesgo alto probable (26, 53, 66, 68, 73 y 82) y riesgo bajo establecido². Los tipos de VPH de alto riesgo pueden causar que células cervicales normales se conviertan en anormales. Con el tiempo, éstas podrían desarrollar cáncer de cérvix.

Según los últimos datos publicados en GLOBOCAN 2012³ por la *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC), el cáncer cervical es el cuarto cáncer más común en mujeres, y el séptimo en población general con 528.000 casos en 2012. Al igual que con el cáncer de hígado, una gran mayoría (alrededor del 85%) se producen en regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos. Las regiones de alto riesgo, con tasas estandarizadas por edad (TEE) estimadas de más de 30 por 100.000, incluyen el este africano (42,7), Melanesia (33,3), Sur (31,5) y Oriente (30,6). Las TEE son más bajas en Australia/Nueva Zelanda (5,5) y Asia occidental (4,4). El cáncer de cérvix sigue siendo más común en mujeres de África oriental y Oriente.

En 2012 se estimaron 266.000 muertes por cáncer de cérvix en todo el mundo, lo que representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres. Casi nueve de cada diez (87%) muertes se producen en las regiones menos desarrolladas. La mortalidad varía 18 veces entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van de menos del 2 por 100.000 en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia/Nueva Zelanda a más de 20 por 100.000 en Melanesia (20,6), Oriente (22,2) y este de África (27,6).

Al realizar la consulta en GLOBOCAN 2012, las proyecciones de población de mujeres con cáncer de cérvix en España en 2020, muestran una incidencia de 2.710 nuevos casos estimados, y 948 muertes.

La técnica de citología se emplea en investigación y práctica clínica como procedimiento para la detección de cáncer de cérvix y VPH. La detección de células cervicales precancerosas y cancerosas se realiza a través de citología convencional mediante la prueba de Papanicolaou, que se utiliza para examinar posteriormente las células del cuello uterino mediante microscopía⁴.

Papanicolau es el método utilizado para el cribado del cáncer de cérvix por su demostrada efectividad en la reducción de la incidencia y mortalidad. Esta reducción de la incidencia y mortalidad (por encima del 70-80%), se alcanza especialmente cuando se realiza en programas de cribado organizados⁵. Sin embargo, la sensibilidad para detectar lesiones cervicales varía del 44% al 86% mientras que la especificidad se sitúa alrededor del 98%⁶. Una sensibilidad baja, ocasiona un elevado volumen de falsos negativos, derivados, en la mayoría de los casos, de una toma de muestra inadecuada que alcanza, por término medio, el 8% de los frotis. La citología en fase líquida (LBC) se propone como alternativa posible por su potencial ventaja al reducir este tipo de errores, que se traduciría en un aumento de la sensibilidad^{7,8}.

Los hallazgos patológicos en la biopsia se definen histológicamente como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) clasificadas en niveles: leve (CIN1), moderada (CIN2) y severa (CIN3), carcinoma "in situ" (CIS) y cáncer cervical invasivo (CCI). La histopatología proporciona el diagnóstico final sobre el que se planifica el tratamiento. Nunca debe realizarse el tratamiento sin una colposcopia previa y biopsia dirigida sobre lesiones sospechosas⁹.

La prueba de cribado lleva asociada una serie de riesgos potenciales que deben ser considerados¹⁰, como son los falsos positivos, falsos negativos, sobrediagnóstico y sobretratamiento. Para mejorar la efectividad del cribado se han desarrollado nuevas técnicas de cribado, basadas en la citología de Papanicolaou o en la detección de VPH: la LBC. La toma de la muestra se realiza como en la citología de Papanicolaou. El material obtenido se introduce en un medio líquido, que permite obtener una muestra en una capa muy fina (monocapa) de células. La muestra, aunque con menor número de células, conserva mejor las características celulares y tiene menos material contaminante (sangre, moco, y otros artefactos) que puede dificultar la visión al microscopio. Una ventaja adicional es que permite realizar la prueba de detección de ADN de VPH u otras técnicas auxiliares en la misma muestra de forma diferida.

Una revisión sistemática (Peirson et al. 2013¹⁰) identifica la mayor parte de la evidencia disponible sobre los efectos del cribado en mortalidad e incidencia de cáncer de cérvix. Concluye que el cribado ofrece beneficios de protección y está asociado con una reducción de la mortalidad e incidencia.

Justificación

La incertidumbre respecto a la técnica a utilizar, el rendimiento diagnóstico y eficiencia de las alternativas, motiva la necesidad de realizar un estudio que recupere la información relevante referente al uso de la técnica de citología líquida para el diagnóstico de cáncer de cérvix y del VPH, comparado con la citología convencional.

Objetivos:

1. Estimar la fiabilidad-precisión de la prueba diagnóstica comparada (capacidad diagnóstica de la técnica frente a otras alternativas).
2. Analizar el coste-efectividad de la prueba, comparada con la técnica convencional, las distintas variantes de lectura de muestras en diferentes contextos y desde diversas perspectivas de financiación.

Material y métodos

Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura (2010-2015) sobre fiabilidad-precisión y coste-efectividad de las pruebas.

Búsqueda Bibliográfica

Búsqueda sistemática estructurada en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, LILACS e IBECs, y en otros recursos de Internet como informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y clinicaltrials.gov.

Los términos según tesauros MeSH y Emtree, así como la terminología libre utilizada en la elaboración de las estrategias de búsqueda de referencias se pueden consultar como material suplementario.

Se localizó un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) publicado en 2013, que proporciona respuesta a la pregunta de investigación planteada. Por este motivo, se actualizó la búsqueda a partir de esta fecha (desde 2013 hasta 2015), revisando adicionalmente el periodo 2010 a 2012 para detectar estudios no mencionados en el informe de AETSA.

Selección de estudios

Criterios de inclusión

Tipos de estudios:

Ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales, revisiones sistemáticas e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. No se incluyeron estudios de casos, editoriales y estudios con subpoblaciones especiales (diagnóstico de displasia previo).

No se realizó restricción de idioma para la búsqueda bibliográfica. Se seleccionaron estudios de lengua inglesa y española.

Se desagrega la pregunta de investigación en formato PICO:

- Población: Mujeres con indicación de cribado para detección de cáncer de cérvix.
- Intervención: Técnicas de citología líquida vaginal.
- Comparación: Técnicas convencionales de diagnóstico citológico vaginal.
- Resultados: Se analiza la seguridad de los métodos de citología líquida evaluados, incluyendo efectos adversos locales y sistémicos. Para la evaluación de la eficacia se detectan los índices de validez diagnóstica de las técnicas, la detección de tipos de anomalías celulares, y la determinación de los resultados según los puntos de corte establecidos mediante criterios citológicos o histológicos y por grupos de edad.

Criterios de exclusión específicos:

No centrados en la detección del cáncer de cérvix.

Enfocados al tratamiento de CIN, CIS, o CC invasivo.

Enfocados en métodos para promover la captación y permanencia de un examen adecuado.

Enfocados en métodos para mejorar el seguimiento de los resultados de cribado anormales.

Enfocados en la comparación de herramientas para la recolección de muestras citológicas

Enfocados en la educación del paciente, satisfacción o aceptabilidad de la prueba

Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

Para la lectura crítica de los estudios seleccionados, se emplearon las Fichas de Lectura Crítica (FLC 2.0) desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco¹¹. Adicionalmente se evaluaron mediante las recomendaciones del CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) para ensayos clínicos aleatorizados, adaptadas por el grupo de trabajo CASP España¹² y la escala de Jadad¹³. En el caso de revisiones sistemáticas: se evaluaron mediante las recomendaciones del CASP para revisiones sistemáticas, adaptadas por el grupo de trabajo CASP España¹⁴, y la calidad de estudios de pruebas diagnósticas se evaluó mediante el listado de comprobación QUADAS-2¹⁵. En el caso de estudios observacionales, se evaluaron utilizando el listado de comprobación STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)¹⁶.

Extracción de datos y resultados

La selección de referencias, inclusión de artículos y extracción de la información en cada uno de ellos la ha realizado un único investigador. Los datos y resultados de los estudios analizados se extrajeron mediante lectura de artículos a texto completo y registro en tablas *ad hoc* de los datos crudos sin depurar.

Síntesis de la literatura

Debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, no pudieron agregarse entre sí para obtener resultados globales, ni se ha realizado una síntesis cuantitativa mediante un meta-análisis. Se ha realizado una síntesis cualitativa de los resultados más relevantes, utilizando la valoración crítica de la calidad de los estudios para matizar las conclusiones de los mismos.

Resultados

1. Estimar la fiabilidad-precisión de la prueba diagnóstica comparada con otras alternativas

Se encuentra un informe elaborado por AETSA en 2013¹⁷ que evalúa la eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida así como el cribado de cáncer de cérvix y diagnóstico de la infección por VPH. Para la elaboración de ese informe se parte de un informe de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*¹⁸. Consecuentemente, la revisión sistemática de la literatura comprende el periodo junio 2006 a marzo 2013, obteniendo 851 referencias, de las que finalmente 29 fueron incluidas en el informe de AETSA.

Se realiza la lectura crítica de siete ECA, once estudios de pruebas diagnósticas, y cinco estudios observacionales.

Los siete ECA que evalúan (Taylor et al. 2006, Ronco et al. 2007, Macallini et al. 2008, Sykes et al. 2008, Siebers et al. 2009, Jesdapatarakul et al. 2010 y Klug et al. 2013) englobaban 171.580 mujeres, con edades entre 16 y 75 años. En la mayoría se consideraron criterios de exclusión estar embarazada, histerectomía y/o estar en tratamiento para CIN. La clasificación citológica en todos los estudios se realizó siguiendo los criterios Bethesda. Las técnicas de LBC evaluadas fueron ThinPrep, SurePath y Liqui-Prep, comparadas siempre frente a las técnicas diagnósticas de CC. Los principales resultados fueron discrepancias y anomalías celulares entre ambas técnicas. Para el cálculo de los índices de validez diagnóstica se utilizaron resultados citológicos positivos y se compararon frente a la prueba de referencia: colposcopia y biopsia.

Los once estudios de pruebas diagnósticas incluidos en el informe de AETSA comprendieron 126.409 mujeres con un rango de edad entre 14 y 90 años. Se consideraron criterios de exclusión estar embarazada, virginidad, cirugía vaginal o citologías previas anormales. Los estudios que describían la clasificación citológica los hacían siguiendo los criterios de Bethesda o modificación de éstos. Como técnicas de LBC se evaluaron ThinPrep, MonoPrep, Siriraj-LBC, SurePath y NovaPrep, comparadas frente a técnicas diagnósticas de CC. Las medidas de resultados que se determinaron fueron anomalías celulares y cálculo de los índices de validez diagnóstica comparándolo frente al "método de referencia", que a veces era la CC y en otras ocasiones consistía en el diagnóstico mediante colposcopia seguido de estudio histológico.

De los cinco estudios observacionales seleccionados en el informe citado (Schledermann et al. 2006, Park et al. 2007, Celik et al. 2008, Beerman et al. 2009, e Ilter et al. 2012), tres fueron estudios de cohortes prospectivos y dos retrospectivos. Englobaron 404.122 mujeres, con edades entre 22 y 77 años. Se consideraron criterios de exclusión estar embarazada, no pertenecer a la cohorte de edad descrita, cirugía vaginal o citologías previas anormales, y encontrarse en tratamiento para CIN. Los estudios que describieron la clasificación citológica lo hicieron siguiendo: KOPAC-B, Bethesda y los de la OMS. Las técnicas de LBC evaluadas fueron SurePath, Liqui-Prep, PapSpin, ThinPrep y Cytoscreen, comparadas frente a técnicas convencionales. Se determinaron las anomalías celulares y en algunos se realizó el cálculo de los índices de validez diagnóstica comparando citología líquida frente al método de referencia.

La calidad de los estudios fué moderada y moderada-baja. Engloban 700.000 mujeres de entre 14 y 90 años, a las cuales se les realizó cribado con técnicas de LBC y comparada con métodos de CC. Las técnicas de LBC incluyeron ThinPrep, SurePath y Liqui-Prep en los ECA, y además de estas técnicas, Autocyte-Prep (Tripath-Surepath), DNA citoliq, MonoPrep, CytoRich, NovaPrep o Siriraj-LBC en los estudios de pruebas diagnósticas, o Cytoscreen y PapSpin en los estudios observacionales. Para los métodos de CC se incluyen en los estudios de pruebas diagnósticas VPH test, VIA o colposcopia y biopsia. Las técnicas de detección de ADN del VPH fueron de biología molecular y su objetivo fue detectar VPH de alto riesgo. En el informe se encuentran tres estudios (Almonte et al 2007, Li et al. 2009 y Syrjanen et al. 2008) utilizando para la detección el sistema *Digene Hybrid Capture II (HC2)*. Los estudios localizados muestran que las técnicas de LBC reducen el porcentaje de muestras insatisfactorias en comparación con las de CC. El análisis de la detección de anomalías celulares e índices de validez diagnóstica no muestran diferencias significativas al comparar ambos métodos.

Se encuentran dos ECA fundamentales para responder a esta pregunta y que se evalúan en el informe sobre el cribado del cáncer cervical de la UPSTF¹⁹. Estos son: Ronco et al. 2007²⁰ (NTCC) y Siebers et al. 2008²¹ (NETHCON). Los ensayos NTCC y NETHCON no mostraron diferencias entre LBC y CC en relación a la detección de CIN2+ o CIN3+. El ensayo NETHCON demostró ausencia de diferencia entre LBC y CC en VPP relativo para la detección de CIN2+ y un mayor VPP marginal con significación estadística ($p=0,036$) a favor de LBC para la detección de CIN3+, mientras que el ensayo NTCC demostró una VPP inferior para LBC en la detección tanto de CIN2+ como de CIN3+, en comparación con CC. El ensayo NTCC encontró una mayor proporción relativa de resultados falsos positivos para LBC en comparación

con CC (1,97 para la detección de CIN2+ y 1,93 para CIN3+), mientras que el ensayo NETHCON encontró una proporción ligeramente inferior de resultados falsos positivos con LBC (0,90 para la detección de CIN2+ y 0,89 para la detección de CIN3+).

Karimi-Zarchi et al. 2013²² indican que el método más rentable de prevención y detección de cáncer de cuello uterino es la prueba de Papanicolaou. El estudio de Sigurdsson 2013²³ destaca que la sensibilidad comparada de la prueba LBC y Papanicolaou es controvertida. Se analiza la distribución de la citología, histología, colposcopia y escisión con asa grande de la zona de transformación entre mujeres examinadas en Islandia con LBC, así como con Papanicolaou. Los resultados mostraron que las mujeres examinadas con una muestra de LBC habían disminuido significativamente los índices de detección de frotis inadecuados, aumentando la detección de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)/citología atípica y derivaciones a colposcopia, y una mayor tasa de detección de CIN2+ independientemente de la edad. LBC aumentó significativamente las tasas de detección de citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado o peor (HSIL+) e histología CIN3+ en mujeres menores de 40 años. Los valores predictivos positivos para CIN2+ no fueron significativamente diferentes entre las pruebas. Como conclusiones del estudio, apoyan que LBC no es más sensible que CC para la detección de HSIL+ y CIN2+ independientemente de la edad. LBC redujo la tasa de frotis inadecuados, pero aumentó la tasa de la citología de bajo grado a menores de 40 años y disminuyó la tasa total de frotis anormales para mayores de 40 años.

2. Analizar el coste-efectividad de la prueba comparada con la técnica convencional, las distintas variantes de lectura de muestras en diferentes contextos y desde diversas ópticas de financiación

La revisión del informe de AETSA no encuentra diferencias en sensibilidad, especificidad, VPP o VPN, y recurre a variables de eficacia intermedias de las pruebas. Este análisis sobre el porcentaje de detección de anomalías tipo lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) mostró valores de razón coste-efectividad incremental (RCEI) entre 463,43 y 2.082,81 euros por punto porcentual adicional de anomalía detectada. Las RCEI estimadas para porcentaje de muestras no legibles, cuando no resultó dominante la CC frente a LBC, se encontraron entre 701,17 y 1.168,83 euros por punto porcentual de reducción de muestra ilegible.

Los estudios incluidos presentan diversas limitaciones metodológicas y calidad heterogénea, razón por la cual los resultados deben ser interpretados con cautela. La LBC vaginal no presenta mayor capacidad diagnóstica que los métodos clásicos de cribado. La LBC obtiene resultados estadísticamente significativos en relación al número de muestras insatisfactorias (no legibles), reduciendo su número frente a la CC (Papanicolaou). En términos económicos el análisis realizado presentó resultados limitados y variables muy dependientes de la información de los ensayos que no permitieron establecer conclusiones claras sobre la citología líquida.

En la revisión sistemática realizada se encuentra un artículo realizado por Oly de Labry et al. 2012²⁴. Si bien este artículo no se referencia en el informe de AETSA, destaca que el cáncer de cérvix es un importante problema de salud pública, ya que produce cerca del 10% de las muertes por cáncer en mujeres en el todo el mundo. Con el objetivo de determinar el ratio coste-efectividad de LBC frente a CC, realizaron un modelo de análisis de decisión, desde la perspectiva del sistema sanitario público. Las alternativas de comparación fueron CC frente a LBC. La evaluación económica comparó la efectividad a corto plazo y el coste de realización de la prueba. Las medidas de efectividad utilizadas fueron los casos encontrados y los casos efectivos (casos encontrados menos falsos negativos). Los valores de exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad) y prevalencia se extrajeron de un meta-análisis y los costes fueron facilitados por el Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Con objeto de evaluar la incertidumbre de las variables, se realizaron diversos análisis de sensibilidad univariante y probabilístico. Los resultados indican que el coste de la determinación de lesiones mediante LBC en lugar de CC será de 919,49 euros por cada lesión superior a CIN1 encontrada. De la misma manera, al utilizar como medida de efectividad los casos efectivos se observa una efectividad incremental de 0,0375, siendo el ratio coste-efectividad incremental de 574,33 euros por lesión identificada.

El estudio de García-Garrido et al. 2014²⁵ tiene como objetivos evaluar la cobertura y los costes del cribado realizado durante 2006-2011 en Cantabria, y evaluar los costes durante los últimos años (costes directos en 2008-2010, e indirectos en 2001-2008). Realizaron un estudio descriptivo transversal de la actividad oportunista de diagnóstico precoz. Para el cómputo de los costes directos del cribado, se indica que en dos de las cuatro áreas sanitarias de Cantabria realizan LBC, y en las otras dos CC. La única información relevante recae sobre el detalle de los costes al realizar una citología de cuello uterino considerando CC y LBC. El coste por CC son 10,26 euros, mientras que por LBC son 13,39 euros. Estos datos llevan a un coste total unitario por CC de 91,24 euros y por LBC de 94,37 euros. El estudio no facilita una evaluación económica que compare la eficiencia de ambas alternativas. Los datos de costes presentados en el trabajo pueden ser útiles para futuras evaluaciones económicas.

En el trabajo realizado por Wright et al. 2014²⁶ analizan la variabilidad interlaboratorios en el rendimiento de LBC. Aunque se reconoce que la CC es muy subjetiva, y que hay una considerable variación entre laboratorios en cómo evalúan las muestras, poco se sabe sobre cómo impacta en el rendimiento de la citología. En el estudio ATHENA, se evaluó la LBC en 46.887 mujeres \geq 21 años en cuatro laboratorios de Estados Unidos. Todas las mujeres con citología anormal fueron remitidas a colposcopia, al igual que todos los VPH-AR en mujeres \geq 25 años y un subconjunto aleatorio de mujeres \geq 25 años que fueron negativos tanto para VPH-AR como citología. Hubo diferencias entre laboratorios, tanto en las tasas citológicas anormales globales (3,8% a 9,9%), como en la sensibilidad de la citología para detectar CIN2+ (42,0% a 73,0%). En contraste, la tasa de positividad VPH-AR varió sólo entre 10,9% y 13,4%, y la sensibilidad de la prueba VPH-AR entre 88,2% y 90,1%. Esto sugiere que la prueba VPH-AR sin citología puede ser considerada como el método inicial para la detección del cáncer cervical. Aunque se reconoce que la CC es subjetiva, con una considerable variación entre laboratorios, poco se sabe acerca de cómo esto afecta el rendimiento en la práctica habitual.

El estudio de Alaghebandan 2013²⁷ tiene como objetivo comparar el rendimiento de la citología líquida Glucyte, método recientemente desarrollado, con los sistemas de LBC ya conocidos ThinPrep y SurePath. Por otra parte, el estudio de Froberg et al. 2013²⁸ compara cómo LBC con cribado complementario del VPH puede mejorar la detección de la CIN en comparación con CC. Se compara el rendimiento de LBC + cribado de VPH (n=4.059) con CC (n=4.261) en la detección de CIN2+ y CIN3+. Se utilizó la regresión logística para evaluar las tasas de detección de CIN y las tasas de citología anormal, obteniendo odds ratio (OR) sin ajustar y los respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Como resultados presentan: tasas de detección similares de CIN2+ por LBC + cribado de VPH y la CC; la OR ajustada para la comparación de las tasas de detección de CIN fue 0,87 (IC95%: 0,60 a 1,26) para CIN2+ y para CIN3+ 1,00 (IC95%: 0,64 a 1,58). Por lo tanto, no se encontró ninguna ventaja en el uso de LBC + cribado de VPH en comparación con CC para detectar CIN2+ y CIN3+ histológicamente confirmadas. LBC + cribado de VPH pueden conducir a una reducción de las intervenciones innecesarias para las mujeres con lesiones citológicas anormales que son negativas para el VPH de alto riesgo.

El estudio de Fregnani et al. 2013²⁹ compara los resultados de diagnóstico de LBC y la CC en muestras cervicales de mujeres de las zonas rurales remotas de Brasil. El brazo LBC detectó significativamente más lesiones (ASC-US+) que CC ($p < 0,001$); sin embargo, cuando se dividió a los diagnósticos en dos grupos, ASC-H (negativo/ASC-US/LSIL) y ASC-H+ (ASC-H/AGC/HSIL), la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,213$).

El estudio de Aminisani et al. 2013³⁰ indica que el cribado cervical se recomienda actualmente en Australia cada dos años en mujeres sexualmente activas de entre 20 y 69 años. El reemplazo directo de CC con LBC para el cribado fue rechazado de la financiación pública por razones de coste-efectividad, por primera vez en 2002 y nuevamente en 2009, pero LBC se realiza como complemento de CC en mujeres que optan por abonar el importe de la prueba. El objetivo fue describir la prevalencia y los predictores de uso de LBC en Nueva Gales del Sur (NSW). Se realizó un estudio transversal de una cohorte de base poblacional usando los datos del registro estatal de pruebas de Papanicolaou en NSW. Se calculó la proporción ajustada por edad de las mujeres de 20 a 69 años que eligen tener LBC coadyuvante en el período 2006-2010. También se calcularon las OR completamente ajustadas para la asociación entre el uso posterior LBC y la edad, el nivel socioeconómico, lugar de residencia, la historia citológica anterior y el tipo de proveedor en una cohorte de 360.247 mujeres que realizaron una prueba de citología cervical en 2006-2008. Presentan como resultados que la captación de LBC variaron entre el 29,7% (IC95%: 29,5% a 30,0%) en 2006/7 y el 26,6% (IC95%: 26,4% a 26,9%) en 2009/10. LBC era más probable que se utilizara en mujeres de 30 a 44 años, si hubiera sido utilizado anteriormente (OR 13,58; IC95%: 13,33 a 13,84), si el resultado de la prueba anterior fue anormal (OR 2,62; IC95%: 2,53 a 2,72) o insatisfactorio (OR 2,37; IC95%: 2,27 a 3,47), o si un ginecólogo solicitó la prueba (OR 1,50; IC95%: 1,46 a 1,54). El recambio era mayor en mujeres de grandes ciudades con respecto a mujeres de áreas remotas/muy remotas (OR 0,68; IC95%: 0,57 a 0,80) y de mayores niveles socioeconómicos con respecto al quintil socioeconómico más bajo (OR 0,41; IC95%: 0,40 a 0,42). El consumo complementario de la LBC depende de la edad de la mujer, su historia de cribado y factores socioeconómicos.

Según el trabajo desarrollado por De Bekker-Grob et al. 2012³¹, la detección del cáncer de cuello del útero con la LBC se ha desarrollado como alternativa a CC. La rentabilidad es uno de los temas al evaluar LBC. Con base en los resultados de un ensayo holandés, realizaron un análisis de coste-efectividad para investigar en qué circunstancias el cribado con ThinPrep LBC manual es coste-efectivo para cribado. Como métodos indican que el modelo de microsimulación MISCAN y los datos del ensayo NETHCON holandés (89.784 mujeres) fueron utilizados para estimar los costes y los años de vida ajustados por calidad (QALYs) ganados para los esquemas de cribado de la UE. El cribado con LBC como prueba primaria puede ser rentable si LBC es menor que 3,2 euros más costosa por prueba de CC, si la sensibilidad de LBC es de al menos 3-5% puntos más alta que CC, si la calidad de vida de las mujeres en el seguimiento del cribado es sólo 0,39, o si la tasa de frotis inadecuados CC es al menos un 16,2%. De acuerdo a las características de las pruebas y los costes de LBC y CC, sólo bajo ciertas condiciones un cambio de CC a sería coste-efectivo. Se necesitan más estudios para establecer si otros sistemas LBC serían más favorables con respecto al coste-efectividad.

Discusión

En la revisión sistemática se encuentran otras alternativas disponibles. Destaca la publicación realizada por Haguener et al. 2014³², que compara la precisión diagnóstica de dos métodos de auto-recolección vaginal, u otros estudios que describen que pueden producirse variantes en la toma de muestra: comparan los resultados en la detección de lesiones cervicales y VPH, según si se realiza un automuestreo, o la toma la realiza el médico.

También se localiza el trabajo de Darlin et al. 2013³³, en el que figura que se han utilizado estrategias para llegar a mujeres que no asisten a programas de cribado. El automuestreo para el VPH es eficaz para aumentar la cobertura de los programas de cribado, pero requiere kits comerciales de muestreo costosos. Se evaluó si el automuestreo vaginal, es adecuado para la prueba del VPH. Para ello, las mujeres con citologías anormales fueron invitadas a acudir a una clínica de colposcopia. Se tomaron muestras de 121 mujeres mediante hisopo de algodón. A partir de entonces, el ginecólogo recoge una muestra de LBC. Lorenzi et al. 2013³⁴ proponen un programa de cribado de cáncer de cuello uterino con un automuestreo cervical vaginal mediante la prueba Qiagen care HPV® en todas las mujeres que utilizan la LBC.

Muchos de los estudios encontrados se enfocan hacia la validación del procedimiento de detección de ADN de VPH mediante nuevas tecnologías. Como ejemplo destaca el trabajo de Lee et al. 2013³⁵, donde realizan una comparación del análisis de polimorfismos de los fragmentos de restricción mediante espectroscopía de masas de ionización/desorción mediante láser asistido por matriz y la prueba Linear Array® HPV Genotyping.

Como comentan Bonde et al. 2014³⁶, la genotipificación del VPH se está convirtiendo en el método de cribado cada vez más atractivo, ya que ofrece la posibilidad de integrar su detección con la monitorización de la vacuna frente al VPH, lo que genera una sinergia entre ambos métodos de prevención. Otro estudio (Keegan et al. 2014³⁷) valora tres métodos de detección y genotipado del VPH, mediante HC2, VPH de espectro completo y ensayo *molecular beacon real-time* de VPH.

En nuestro medio se encuentra el trabajo de Lloveras et al. 2013³⁸, que revisa la sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado del VPH comparando la prueba frente a HC2. El objetivo fue evaluar la prueba de VPH para la detección de infección de cérvix en una población de mujeres en Cataluña mediante HC2 como referencia. Se aplicaron análisis estadísticos de no inferioridad para evaluar la sensibilidad, especificidad y comparación entre HC2 y la prueba cobas. Como resultados, la sensibilidad de HC2 y de la prueba de VPH cobas para la detección de \geq CIN2 resultó idéntica (98,3%), mientras que la especificidad fue del 85,3% y 86,2%, respectivamente. La prueba de no inferioridad demostró que la prueba VPH cobas superó el 90% de sensibilidad y especificidad del 98% de HC2. Se concluye destacando que VPH cobas presenta resultados en las pruebas de sensibilidad y especificidad que cumplen los requisitos para el cribado y detección de VPH, lo que permite su introducción en la práctica clínica. Sin embargo resulta importante destacar, en relación con la técnica cobas, el trabajo de Preisler et al. 2013³⁹, que concluyen que la positividad del cobas ajustado por edad frente a anomalía citológica fue de 3,9 en este estudio y 1,7 en ATHENA. Si en Copenhague la citología utilizada actualmente fuera reemplazada por cobas en mujeres mayores de 30 años, se podría estimar que un 11% extra de las mujeres tendría una prueba cobas positivo sin un subyacente de CIN3+. Por lo tanto, países con alta prevalencia de infecciones por VPH deben proceder a la detección basada en VPH primaria con precaución.

Además de las técnicas de biología molecular enfocadas hacia la detección y genotipado de VPH⁴⁰, también se están realizando en la actualidad avances en relación con la detección de ARNm de VPH (como el estudio de la validez diagnóstica de la prueba de E6/E7 ARNm en muestras citológicas de VPH, realizado por Liu et al. 2014⁴¹, y otros⁴²) y de ARNm⁴³ de varios biomarcadores celulares inducidos por el VPH-AR, que se han propuesto como posibles candidatos para identificar a pacientes portadoras de HSIL del cuello uterino. El objetivo fue determinar la factibilidad de la detección del ARNm de seis biomarcadores en muestras de frotis cervical obtenidos mediante LBC y evaluar si este enfoque podría ser útil en la identificación de pacientes con HSIL. Se realizó la prueba de Papanicolaou, la prueba HC2 para alto riesgo, y la colposcopia con biopsia dirigida y/o legrado endocervical. La expresión de ARNm de CDKN2A/p16, BIRC5, MMP9, TOP2A, MCM5 y MKI67 fue analizada por RT-PCR. La expresión se analizó mediante inmunohistoquímica. TOP2A fue el más sensible (97%) para la detección de HSIL y CDKN2A/p16 el más específico (78%). La combinación de TOP2A y CDKN2A/p16 mostró una sensibilidad del 96% (IC95%: 88% a 99%) y una especificidad del 71% (IC95%: 55% a 82%). En el análisis de inmunohistoquímica, todos mostraron alta sensibilidad pero baja especificidad para HSIL, excepto CDKN2A/p16 que tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 63%. La combinación de TOP2A y CDKN2A/p16 mostró una sensibilidad del 100% (IC95%: 91% a 100%) y una especificidad del 43% (IC95%: 32% a 55%). La detección de ARNm es factible. La combinación TOP2A y CDKN2A/p16 tiene un buen equilibrio entre sensibilidad y especificidad para la detección de mujeres con HSIL. Se sugiere una tendencia actual hacia la búsqueda de sistemas de detección inmunohistoquímica. Edgerton et al. 2013⁴⁴ evaluaron el sistema CINtec PLUS®, cóctel inmunohistoquímico compuesto por anticuerpos contra p16INK4a (sustituto de infección por VPH) y Ki-67 (marcador de proliferación) propuesto para mejorar la sensibilidad y especificidad para la detección de la displasia de alto grado. En la misma línea apunta el trabajo de Loghavi et al. 2013⁴⁵, que evalúa el papel de CINtec® PLUS p16/Ki-67 de doble inmunotinción como un marcador subyacente de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado cuando se aplica a la prueba Papanicolaou SurePath con ASC o LSIL. La técnica CINtec® PLUS se aplica también en el estudio de Waldstrom et al. 2013⁴⁶, donde realizan la evaluación de p16INK4a/Ki-67 de doble tinción en comparación con una prueba del ARNm del VPH en muestras de LBC con bajo grado de lesión intraepitelial escamosa. La propuesta de utilizar lavado cervicovaginal con posterior análisis mediante ensayo ELISA para p16INK4 no es adecuado para la detección de CIN de alto grado según el trabajo de Jentschke et al. 2013⁴⁷.

Cabe recordar el problema de la interpretación de resultados, que según sugieren Auger et al. 2013⁴⁸ puede resultar complicado, y dar lugar a más resultados falsos positivos que el frotis convencional, por la influencia de variables confusoras como la cervicitis folicular. El objetivo del estudio, fue evaluar respuestas de los participantes del Programa educativo de Papanicolaou del Colegio Americano de Patólogos (CAP-PAP) para determinar la exactitud y la tasa de falsos positivos de los casos de cervicitis folicular. Revisaron retrospectivamente 4.914 citologías con el diagnóstico de cervicitis folicular durante 11 años (2000-2010) del CAP-PAP. Se analizó la categoría de diagnóstico de referencia, las tasas de falsos positivos por tipo de participante (laboratorio, citología, patólogo), y el tipo de preparación (frotis convencional, ThinPrep). Como resultados destacan que, del total de 4.914 respuestas de categoría general, 4.368 (88,9%) eran benignos, mientras que 546 (11,1%) fueron anomalías de las células epiteliales (falsos positivos). De las respuestas benignas, sólo 2.026 (46,4%) eran una coincidencia exacta con cervicitis folicular. El adenocarcinoma y la lesión intraepitelial escamosa de alto grado fueron los diagnósticos más comunes elegidos como una interpretación de falsos positivos (42,3% y 20,1%, respectivamente). Las conclusiones apuntan que la cervicitis folicular es difícil de interpretar con precisión y representa una causa importante de respuestas falsas positivas.

El trabajo de Gupta et al. 2013⁴⁹ evalúa las características de las muestras con falsos negativos mediante SurePath LBC. Durante un período de 5 años, se llevó a cabo una auditoría de los informes falsos negativos en la citología cervical SurePath. En un conjunto de 183.112 muestras, se identificaron 481 (0,3%) falsos negativos utilizando dos vías: los detectados por el laboratorio de rutina de control de calidad interno (n=463) y los reportados como normales (verdaderos negativos falsos) con la histología cervical de alto grado concurrente (n=18). Predominantemente las

microbiopsias y grupos de células de hacinamiento hiper cromáticos (HCGs) fueron las razones más comunes para los falsos negativos.

En el estudio de Martin et al. 2014⁵⁰, se comparó el capacidad diagnóstica de ThinPrep Imaging System (TIS) de acuerdo con las instrucciones del fabricante para el cribado con TIS más re-screening total manual en las pruebas de Papanicolaou que fueron diagnosticados inicialmente como negativas a atipia/displasia (NIL), con el objetivo de determinar si el re-screening manual disminuye la tasa de falsos negativos de lesiones epiteliales (en este estudio, se refieren por prueba de Papanicoulau al ThinPrep).

Además de la variación entre laboratorios, uno de los problemas es la variabilidad intra e interobservador. Cetinaslan et al. 2013⁵¹ determinan el grado de variación entre observadores en pruebas de CC y LBC. La variabilidad de diagnóstico de tres patólogos se evaluó utilizando 120 frotis (67 CC y 53 LBC). Los casos se seleccionaron retrospectivamente a partir de los archivos del Departamento de Patología entre los pacientes en seguimiento. Se examinaron las muestras de manera ciega. La presencia o ausencia de lesiones intraepiteliales se encontró en 30 de 51 portas (58,82%) de LBC ($\kappa = 0,42$) y en 44 de 67 portas (65,67%) de la CC ($\kappa=0,50$). El acuerdo fue ligeramente mayor en los frotis convencionales. El acuerdo más alto fue en la categoría LSIL con un valor κ de 0,50 en LBC y 0,62 en la CC, mientras que ASCUS fue el diagnóstico menos reproducible. La reproducibilidad de la citología cervical muestra una consistencia de baja a moderada. El estudio no mostró ninguna diferencia significativa entre LBC y CC en la reproducibilidad del diagnóstico.

Para intentar disminuir la variabilidad inter e intra-observador en la lectura e interpretación de muestras se están proponiendo diferentes técnicas. En este sentido se puede mencionar el trabajo de Gajjar et al. 2014⁵² dónde proponen la biospectroscopía de la LBC para identificar la presencia de atipia o enfermedad subyacente que no se detecta en la CC.

Destacando la importancia de la historia natural de esta enfermedad, cabe señalar el trabajo de Gold et al. 2013⁵³, donde se revisa la evolución desde LSIL o HSIL hacia cáncer de cérvix, en función de su asociación o no con el VPH-AR, cuya persistencia se piensa que es necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix. Con este objetivo se utiliza la prueba para detectar el VPH-AR en mujeres con citología diagnosticada LSIL o superior, con confirmación histológica de neoplasia CIN2 o peor por un panel de revisión central. Entre los sujetos con citología grado LSIL o superior, el 11,8% (41/347) fueron diagnosticados con CIN2 o peor; 82,1% (285/347) fueron VPH-AR positivo. La prevalencia de CIN2+ y CIN3+ fue del 14,4% (41/285) y el 7,0% (20/285), respectivamente, entre sujetos VPH-AR positivo. Todos los sujetos con diagnóstico de CIN2+ (41/41) y CIN3+ (20/20) dieron positivo para VPH-AR. La sensibilidad y el valor predictivo negativo calculado para CIN2+ fueron del 100% (IC95%: 91,4% a 100,0%) y 100% (IC 95%: 94,2% a 100,0%), respectivamente. La especificidad y VPP entre estos sujetos fueron 20,3% (IC95%: 16,1% a 25,1%) y el 14,4% (IC95%: 10,8% a 18,9%), respectivamente. La detección de VPH-AR en mujeres con LSIL o superior mediante la prueba de VPH-AR pueden permitir a los médicos promover éstos métodos de cribado para la gestión clínica avanzada. La importancia de la historia natural de la enfermedad, así como del entorno donde se apliquen las técnicas, se destaca también en el estudio realizado por Pan et al. 2013⁵⁴, ya que los autores concluyen que el rendimiento de LBC puede predecir con eficacia el riesgo de existir CIN2+ y puede ser una buena herramienta de detección para la prevención del cáncer de cuello uterino en un país en desarrollo. En el estudio de Kong et al. 2014⁵⁵ analizan los factores clínico-patológicos y el valor de corte óptimo de carga viral VPH-AR para la predicción de enfermedad residual de alto grado/recurrente después de la conización en la neoplasia intraepitelial cervical (CIN2-3), adenocarcinoma *in situ* (AIS), y carcinoma del cuello uterino microinvasor.

Conclusiones

Los estudios han presentado diversas limitaciones metodológicas y calidad heterogénea. Esto hace que los resultados deban ser interpretados con cautela. La citología líquida vaginal no presentó mayor capacidad diagnóstica que los métodos convencionales, pero si redujo con resultados estadísticamente significativos el número de muestras insatisfactorias frente a la citología convencional. En términos económicos, el informe AETSA presentó resultados limitados y variables dependientes de la información de los ensayos que no permitieron establecer conclusiones claras sobre la citología líquida.

Anexo 1. Estrategias de búsqueda.

#1 Alhpapillomavirus OR (Cervical intraepithelial neoplasia) OR (Uterine Cervical Neoplasms) OR (Uterine Cervical Dysplasia) OR (Papillomavirus Infections)
#2 (cervical OR cervix or uterin*) AND (cancer* OR neoplas* OR dysplasia* OR carcinoma*)
#3 (papillomavirus* OR wart* OR "papilloma virus" OR HPV)
#4 screening
#5(Liquid-based cytology) OR (Liquid cytology) OR LBC OR LBCC
#6 ((fluid* or liquid* OR Thin-layer OR (Thinlayer)OR ThinPrep OR (uThin layern)OR monolayer) AND (cytolog* or preparation* or techn* or smear* or test* or sample* or system* or method* or preservation*))
#7 Surepath* OR Thinprep* OR Autocyte* OR Autopap OR Cytorich* OR Cytyc OR Cytosavant* OR Novaprep* OR LiquiPrep* OR Citofem*
#8(Conventional cytology) OR (Cervical cytology) OR (Vaginal smears) OR (Cervical smears) OR (Papanicolaou test) OR (Papanicolaou test) OR (Pap Test) OR (Pap Smear)
#9(Early Detection of Cancer) OR (Predictive Value of Tests) OR Sensitivity OR Specificity OR Likelihood OR (False Negative) OR (False Positive)OR (True positive) OR (True negative) OR (ROC curve) OR (Predictive value) OR (Diagnostic Errors) OR (Reproducibility of Results) OR (Reference Values) OR (Reference Standards)
(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND #8 AND #9

Medline:

#1 "alphapapillomavirus"[MeSH Terms] OR alphapapillomavirus[tiab] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR "uterine cervical dysplasia"[MeSH Terms] OR "papillomavirus infections"[MeSH Terms]
#2 (cervical[tiab] OR cervix[tiab] OR uterin*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR dysplasia*[tiab] OR carcinoma*[tiab])
#3 (papillomavirus*[tiab] OR wart*[tiab] OR (papilloma virus[tiab]) OR HPV[tiab])
#4 "screening"[tiab] OR "mass screening"[MeSH Terms]
#5 (Liquid-based cytolog*[tiab]) OR (Liquid cytolog*[tiab]) OR LBC[tiab] OR LBCC[tiab]
#6((fluid*[tiab] or liquid*[tiab]OR Thin-layer[tiab] OR (Thinlayer[tiab])OR ThinPrep[tiab] OR (uThin layern[tiab])OR monolayer[tiab]) AND (cytolog*[tiab] or preparation*[tiab] or techn*[tiab] or smear*[tiab] or test*[tiab] or sample*[tiab] or system*[tiab] or method*[tiab] or preservation*[tiab]))
#7Surepath*[tiab]OR Thinprep*[tiab]OR Autocyte*[tiab] OR Autopap[tiab] OR Cytorich*[tiab]OR Cytyc[tiab] OR Cytosavant*[tiab]OR Novaprep*[tiab] OR LiquiPrep*[tiab] OR Citofem*[tiab]
#8"cytology"[Subheading] OR cytolog*[tiab] OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR(conventional cervical[tiab]) OR "vaginal smears"[MeSH Terms] OR (Vagina* smear*[tiab]) OR (Cervical smear*[tiab]) OR "papanicolaou test"[MeSH Terms] OR (Papanicolaou test[tiab]) OR (Papanicolaou test[tiab])OR (Pap Test[tiab]) OR (Pap Smear[tiab])
#9"early detection of cancer"[MeSH Terms] OR (early detection of cancer[tiab]) OR "predictive value of tests"[MeSH Terms] OR (predictive value of tests[tiab]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR "probability"[MeSH Terms] OR "probability"[tiab] OR likelihood[tiab] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR (false negative*[tiab]) OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR (false positive*[tiab])OR (true positive*[tiab]) OR (true negative*[tiab]) OR "roc curve"[MeSH Terms] OR (ROC curve[tiab]) OR (predictive value[tiab]) OR "diagnostic errors"[MeSH Terms] OR (diagnostic error*[tiab]) OR "reproducibility of results"[MeSH Terms] OR (reproducibility of results[tiab]) OR "reference values"[MeSH Terms] OR (reference values[tiab]) OR "reference standards"[MeSH Terms] OR (reference standards[tiab])
(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND #8 AND #9
Filters activated:
(Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Validation Studies[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Technical Report[ptyp])
AND "last 5 years"[PDat]
AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang])
239

Embase:

#1 'alphapapillomavirus'/exp OR alphapapillomavirus:ab,ti OR 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia':ab,ti OR 'uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms':ab,ti OR 'uterine cervical dysplasia'/exp OR 'uterine cervical dysplasia':ab,ti OR 'papillomavirus infections'/exp OR 'papillomavirus infections':ab,ti
#2 (cervical OR cervix or uterin*) NEXT/1 (cancer* OR neoplas* OR dysplasia* OR carcinoma*)
#3 papillomavirus*:ab,ti OR wart*:ab,ti OR 'papilloma virus'/exp OR 'papilloma virus':ab,ti OR 'hpv'/exp OR hpv:ab,ti

#4 'mass screening'/exp OR screening:ab,ti
#5 "Liquid-based cytology":ab,ti OR "Liquid cytology":ab,ti OR LBC:ab,ti OR LBCC:ab,ti
#6 ((fluid* or liquid* OR Thin-layer OR "Thinlayer" OR ThinPrep OR "uThin layern" OR monolayer) NEXT/1 (cytolog* or preparation* or techn* or smear* or test* or sample* or system* or method* or preservation*)):ab,ti
#7 surepath*:ab,ti OR thinprep*:ab,ti OR autocyte*:ab,ti OR autopap:ab,ti OR cytorich*:ab,ti OR cytyc:ab,ti OR cytosavant*:ab,ti OR novaprep*:ab,ti OR liquiprep*:ab,ti OR citofem*:ab,ti
#8 'uterine cervix cytology'/exp OR (conventional NEXT/1 cytology) OR (Cervical NEXT/1 cytology):ab,ti OR (Vagina* NEXT/1 smear):ab,ti OR (Cervical NEXT/1 smear) OR 'Papanicolaou test'/exp OR "Papanicolaou test" OR "Papanicolaou test" OR "Pap Test" OR "Pap Smear"
#9 'early detection of cancer'/exp OR 'early detection of cancer':ab,ti OR 'predictive value of tests'/exp OR 'predictive value of tests':ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'false negative':ab,ti OR 'false positive':ab,ti OR 'true positive':ab,ti OR 'true negative':ab,ti OR 'roc curve'/exp OR 'roc curve':ab,ti OR 'predictive value'/exp OR 'predictive value':ab,ti OR 'diagnostic errors'/exp OR 'diagnostic errors':ab,ti OR 'reproducibility of results'/exp OR 'reproducibility of results':ab,ti OR 'reference values'/exp OR 'reference values':ab,ti OR 'reference standards'/exp OR 'reference standards':ab,ti
(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7) AND #8 AND #9
Filtros: (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)
169

Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Alphapapillomavirus] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
#4 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Dysplasia] explode all trees
#5 MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees
#6 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
#7 alphapapillomavirus or (papillomavirus*) or wart* or (papilloma virus*) or HPV or screening:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8 (cervical or cervix or uterin*) and (cancer* or neoplas* or dysplasia* or carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10 (fluid* or liquid* or Thin-layer or "Thin layer" or ThinPrep or monolayer) and (cytolog* or preparation* or techn* or smear* or test* or sample* or system* or method* or preservation*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11 Surepath* or Thinprep* or Autocyte* or Autopap or Cytorich* or Cytyc or Cytosavant* or Novaprep* or LiquiPrep* or Citofem* or LBC or LBCC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12 #10 or #11
#13 MeSH descriptor: [Cytological Techniques] explode all trees
#14 MeSH descriptor: [Vaginal Smears] explode all trees
#15 MeSH descriptor: [Papanicolaou Test] explode all trees
#16 cytolog* or "conventional cervical" or (Vagina* smear*) or (Cervical smear*) or "Papanicolaou test" or "Papanicolaou test" or "Pap Test" or "Pap Smear":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#17 #13 or #14 or #15 or #16
#18 MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees
#19 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees
#20 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees
#21 MeSH descriptor: [Probability] explode all trees
#22 MeSH descriptor: [False Negative Reactions] explode all trees
#23 MeSH descriptor: [False Positive Reactions] explode all trees
#24 MeSH descriptor: [ROC Curve] explode all trees
#25 MeSH descriptor: [Diagnostic Errors] explode all trees
#26 MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees
#27 MeSH descriptor: [Reference Values] explode all trees
#28 MeSH descriptor: [Reference Standards] explode all trees
#29 (early detection of cancer) or (predictive value of tests) or sensitivity or specificity or probability or likelihood or (false negative*) or (false positive*) or (true positive*) or (true negative*) or (ROC curve) or (predictive value) or (diagnostic error*) or (reproducibility of results) or (reference values) or (reference standards):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#30 #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
#31 #9 and #12 and #17 and #30 Publication Year from 2010 to 2015
35

CRD

#1 (fluid* or liquid* or Thin-layer or "Thin layer" or ThinPrep or monolayer)
#2 (cytolog* or preparation* or techn* or smear* or test* or sample* or system* or method* or preservation*)
#3 #1 AND #2
#4 (Surepath* or Thinprep* or Autocyte* or Autopap or Cytorich* or Cytyc or Cytosavant* or Novaprep* or LiquiPrep* or Citoferm* or LBC or LBCC)
#5 #3 OR #4
#6 (alphapapillomavirus or (papillomavirus*) or wart* or (papilloma virus*) or HPV or screening)
#7 (cervical or cervix or uterin*) AND (cancer* or neoplas* or dysplasia* or carcinoma*)
#8 #6 OR #7
#9 #5 AND #8
Filtros: 2010-2015
22

Clinicaltrials

(Liquid-based cytology) OR (Liquid cytology) OR LBC OR LBCC | received from 01/01/2010 to 01/31/2015
40

LILACS

citolog\$ and (cervical or cervix) and (cancer or neoplasiaor displasia or carcinoma) and (liquid\$ or fluid\$) [Palabras]
Filtros:
"CLINICAL TRIAL" or "COMPARATIVE STUDY" or "EVALUATION STUDIES" or "META-ANALYSIS" or "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" or "REVIEW" or "VALIDATION STUDIES" or "PRACTICE GUIDELINE" or "GUIDELINE" or "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" or "MULTICENTER STUDY" or "TECHNICAL REPORT" [Tipo de publicación]
Fechas: 2010-2015
33

IBECs:

citolog\$ and (cervical or cervix) and (cancer or neoplasiaor displasia or carcinoma) and (liquid\$ or fluid\$) [Palabras]
Filtros:
"CLINICAL TRIAL" or "COMPARATIVE STUDY" or "EVALUATION STUDIES" or "META-ANALYSIS" or "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" or "REVIEW" or "VALIDATION STUDIES" or "PRACTICE GUIDELINE" or "GUIDELINE" or "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" or "MULTICENTER STUDY" or "TECHNICAL REPORT" [Tipo de publicación]
Fechas: 2010-2015
16

Total: 554

Sin duplicados: 464

<http://www.cadth.ca/en/search?q=liquid+cytology&date=desc>

<http://www.nice.org.uk/search?q=liquid+cytology>

Anexo 2. Clasificaciones.

Tabla 1. Equivalencias entre clasificaciones de las lesiones premalignas de cuello uterino.		
Años 1950-69 (Reagan et al 1953)	Años 1970-1989 (Richart 1969 ¹⁰⁸ y 1973)	Años 1990 – (2001 TBS)
Displasia leve	CIN 1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN 2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	CIN 3	
Carcinoma in situ		

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. HSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado. LSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado. SIL: Lesión escamosa intraepitelial TBS: *The Bethesda System*

Tabla 2. Clasificación citológica de lesiones cervicales de Bethesda System 2001 (Solomon et al. 2002)		
Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad - NILM (no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan o no microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos)		
Anomalías celulares epiteliales		
En células escamosas	Células escamosas atípicas (ASC)	De significado indeterminado (ASC-US) No puede excluirse HSIL (ASC-H)
	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), comprendiendo:	Displasia leve / CIN 1 VPH (Virus papiloma humano)
	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL), comprendiendo:	Displasia moderada, severa, carcinoma in situ (CIS), CIN 2 y CIN 3 Con características sugestivas de invasión (si se sospecha de invasión)
	Carcinoma de células escamosas	
En células glandulares	Células glandulares atípicas (AGC)	Endocervicales (NOS o especificar en comentarios) Endometriales (NOS o especificar en comentarios) Glandulares (NOS o especificar en comentarios)
	Células glandulares atípicas (AGC) sugestivas de neoplasia	Endocervicales Glandulares
	Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)	
		Endocervical
	Adenocarcinoma	Endometrial
		Extrauterino
	No específico (NOS)	
Otras neoplasias malignas (especificar)		

Referencias

1. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3-1-S310.
2. Muñoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Consultado: 20/01/2017. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
4. International Agency for Research on Cancer. Recommendations for public health implementation and further research. IARC. Cervical cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention, volume 10. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006 / 01.
6. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities; 2008.
7. Marzo-Castillejo M, Cierco Peguero P. Prevención del cáncer de cérvix. *Aten Primaria*. 2005;36(6):328-33.
8. Salgado A, Queiro T, Sobrido M, Cerdá Mota T. Revisión sistemática de la evidencia científica: nuevos métodos para el cribado de cáncer de cérvix. En: Castells X SM, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, ed. Descripción del cribado del cáncer en España Proyecto DESCRIC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. p. 225-74.
9. Puig-Tintoré LM, Cortes J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S. Prevención del cáncer de cuello de uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49(supl 2):5-62.
10. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013;2:35.
11. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/02.
12. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.5-8.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
14. Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
15. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies]. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
17. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S, Carlos-Gil AM, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Eficacia, efectividad y eficiencia de la citología líquida. Cribado de cancer de cervix y diagnostico de la infeccion por VPH. Desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: AETSA.
18. Krahn M, McLachlin M, Pham B, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, Tomlinson G, JohnBaptiste A, Frikemerid M, Hong Chen M, Woo G, Anonychuk A, Carcone S, Witteman H, Chen W, Liu K, Sampson M, Tricco A. Liquid-based techniques for cervical cancer screening: systematic review and cost-effectiveness analysis [Technology report number 103]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008.
19. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, Holmes RS, Fu R, Zuber S. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No. 11-05156- EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
20. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7609):28.
21. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(16):1757-64.

22. Karimi-Zarchi M, Peighambari F, Karimi N, Rohi M, Chiti Z. A comparison of 3 ways of conventional pap smear, liquid-based cytology and colposcopy vs cervical biopsy for early diagnosis of premalignant lesions or cervical cancer in women with abnormal conventional Pap test. *Int J Biomed Sci.* 2013;9(4):205-10.
23. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional pap smear? *Cytopathology.* 2013;24(4):254-63.
24. Olry de Labry Lima A, Epstein D, Garcia Mochon L, Ruiz Aragon J, Espin Balbino J. Cost-effectiveness analysis of conventional and liquid cervicovaginal cytology. *Prog Obstet Gynecol.* 2012;55(7):304-11.
25. García-Garrido AB, Vázquez-Rodríguez JA, Grande-González E, Ramos-Barrón MÁ. Cobertura y costes del cribado oportunista de detección precoz del cáncer de cuello uterino en Cantabria. *Gac sanit (Barc., Ed impr).* 2014;28(1):14-9.
26. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: Insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1835-43.
27. Alaghebandan, R., Fontaine, D., Bentley, J., Escott, N., Ghatage, P., Lear, A., Coutlee, F. and Ratnam, S. Performance of proex c and pretest hpv-proofer e6/e7 mrna tests in comparison with the hybrid capture 2 hpv dna test for triaging ascus and lsil cytology. *Diagn. Cytopathol.* 2013;41:767-775.
28. Froberg M, Norman I, Johansson B, Hjerpe A, Weiderpass E, Andersson S. Liquid-based cytology with HPV triage of low-grade cytological abnormalities versus conventional cytology in cervical cancer screening. *Curr Pharm Des.* 2013;19(8):1406-11.
29. Fregnani JHTG, Scapulatempo C, Haikel Jr RL, Saccheto T, Campacci N, Mauad EC, et al. Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural areas be minimized with liquid-based cytology? Preliminary results from the RODEO study team. *Acta Cytol.* 2013;57(1):69-74.
30. Aminisani N, Armstrong BK, Canfell K. Uptake of liquid-based cytology as an adjunct to conventional cytology for cervical screening in NSW, Australia: a cross-sectional and population-based cohort analysis. *BMC Public Health.* 2013;13:1196.
31. De Bekker-Grob EW, De K, I, Bulten J, Van RJ, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control.* 2012;23(8):1323-31.
32. Haguenoer K, Giraudeau B, Gaudy-Graffin C, de P, I, Dubois F, Trignol-Viguiet N, et al. Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: a cross-sectional study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):302-8.
33. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Henic E, Dillner J, Kannisto P. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol.* 2013;56(1):52-6.
34. Lorenzi AT, Fregnani JHTG, Possati-Resende JC, Neto CS, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the care HPV(trademark) test. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):131-4.
35. Lee HP, Cho W, Bae JM, Shin JY, Shin SK, Hwang SY, et al. Comparison of the clinical performance of restriction fragment mass polymorphism (RFMP) and Roche linear array HPV test assays for HPV detection and genotyping. *J Clin Virol.* 2013;57(2):130-5.
36. Bonde J, Rebolj M, Ejegod DM, Preisler S, Lynge E, Rygaard C. HPV prevalence and genotype distribution in a population-based split-sample study of well-screened women using CLART HPV2 human papillomavirus genotype microarray system. *BMC Infect Dis.* 2014;14:413.
37. Keegan H, Pilkington L, McInerney J, Jeney C, Benczik M, Cleary S, et al. Human papillomavirus detection and genotyping, by HC2, full-spectrum HPV and molecular beacon real-time HPV assay in an Irish colposcopy clinic *J Virol Methods.* 2014;201:93-100.
38. Lloveras B, Gomez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M, et al. HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One.* 2013;8(3):e58153.
39. Preisler S, Rebolj M, Untermann A, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in 5,072 Consecutive Cervical SurePath Samples Evaluated with the Roche Cobas HPV Real-Time PCR Assay. *PLoS ONE.* 2013;8(3).
40. Ozaki S, Kato K, Abe Y, Hara H, Kubota H, Kubushiro K, et al. Analytical performance of newly developed multiplex human papillomavirus genotyping assay using Luminex xMAP(trademark) technology (Mebgen(trademark) HPV Kit). *J Virol Methods.* 2014;204:73-80.
41. Liu TY, Xie R, Luo L, Reilly KH, He C, Lin YZ, et al. Diagnostic validity of human papillomavirus E6/E7 mRNA test in cervical cytological samples. *J Virol Methods.* 2014;196:120-5.
42. Munkhdelger J, Kim G, Wang H-Y, Lee D, Kim S, Choi Y, et al. Performance of HPV E6/E7 mRNA RT-qPCR for screening and diagnosis of cervical cancer with ThinPrep(registered trademark) Pap test samples. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(2):279-84.
43. del Pino M, Svanholm-Barrie C, Torne A, Marimon L, Gaber J, Sagasta A, et al. mRNA biomarker detection in liquid-based cytology: a new approach in the prevention of cervical cancer. *Mod Pathol.* 2014.
44. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui MT. Evaluation of CINtec PLUS(R) testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath(R) preparations. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(1):35-40.
45. Loghavi S, Walts AE, Bose S. CINtec(registered trademark) PLUS dual immunostain: A triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(7):582-7.

46. Waldstrom M, Christensen RK, Ormskov D. Evaluation of p16INK4a/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytho.* 2013;121(3):136-45.
47. Jentschke M, Lange V, Soergel P, Hillemanns P. Enzyme-linked immunosorbent assay for p16INK4a - A new triage test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(2):160-4.
48. Auger M, Khalbuss W, Nayar R, Zhao C, Wasserman P, Souers R, et al. Accuracy and false-positive rate of the cytologic diagnosis of follicular cervicitis: observations from the College of American Pathologists Pap Educational Program. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(7):907-11.
49. Gupta N, John D, Dudding N, Crossley J, Smith JHF. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath(trademark) liquid-based cervical cytology. *Cytopathology.* 2013;24(1):39-43.
50. Martin EL, Michael CW, Bomeisl PE, Shyu S, Wasman JK. Does total manual rescreening of negative Pap tests screened by the ThinPrep Imaging System add any value? *Diagn Cytopathol.* 2014;42(10):834-9.
51. Cetinaslan T, I, Bassullu N, Bingol B, Dogusoy GB, Arici S. Interobserver variability in cervical smears from patients with a history of abnormal cytology: Comparison of conventional pap smears and liquid-based cytology. *Erciyes Tip Derg.* 2013;35(1):13-7.
52. Gajjar K, Ahmadzai AA, Valasoulis G, Trevisan J, Founta C, Nasioutziki M, et al. Histology verification demonstrates that biospectroscopy analysis of cervical cytology identifies underlying disease more accurately than conventional screening: Removing the confounder of discordance. *PLoS ONE.* 2014;9(1).
53. Gold MA, Thomas MA, Huh WK, Sarto GE, Day SP. High-risk human papillomavirus detection in women with low-grade squamous intraepithelial lesions or higher-grade cytology using the Cervista HPV HR test. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):51-7.
54. Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HQ, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(9):473-82.
55. Kong T-W, Son JH, Chang S-J, Paek J, Lee Y, Ryu H-S. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2014;135(3):468-73.



Revisión

Artículo español

Los beneficios conocidos de la lactancia materna exclusiva en la prevención de enfermedades transmisibles no tienen el impacto positivo esperado.

The known benefits of exclusive breastfeeding in the prevention of communicable diseases do not have the expected positive impact.

Martha Izbeth Cerón Sandoval¹, Horacio Gabriel Dorantes Peña², Eli Mireya Sandoval Gallegos³, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma⁴

¹Estudiante de la Maestría en Salud Pública [ICSa-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

²Departamento de Medicina y Maestría en Salud Pública en [ICSa-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

³Departamento de Nutrición en [ICSa-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

⁴Departamento de Medicina y Maestría en Salud Pública en [ICSa-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

Resumen

La función de la leche materna es alimentar y proporcionar los nutrimentos esenciales que el lactante necesita para su crecimiento y desarrollo, desde el nacimiento a los primeros meses de vida, debido a esto la Lactancia Materna Exclusiva (LME) es considerada el único alimento indispensable para el recién nacido durante los primeros seis meses de vida.

Objetivo. Determinar el estado del arte respecto a (LME) y su importancia para evitar enfermedades infecciosas en el lactante.

Material y métodos. Se realizó un análisis sistemático y crítico respecto a referencias detectadas en la red, CROSSREF y en PUBMED.

Resultados. La lactancia materna exclusiva LME representa un factor de protección contra enfermedades infecciosas respiratorias y diarrea, es un inductor de maduración inmunológica de la etapa posnatal, activa inmunidad celular y humoral, estimula el desarrollo de actividad enzimática y del sistema óseo del lactante.

Conclusiones. La LME representa un factor de protección al disminuir la probabilidad de impacto en morbi-mortalidad del lactante y la salud de la madre. El conocimiento que se ha generado al respecto no ha tenido el impacto positivo esperado en la población general. Es necesario proponer como área de oportunidad en los centros de salud estrategias para convencer a la población sobre los beneficios que representa la lactancia materna exclusiva.

Palabras clave

lactancia materna exclusiva; factor de protección; infecciones respiratorias; diarrea; morbilidad; mortalidad

Abstract

The role of breast milk is to feed and provide the essential nutrients that the infant needs in order to grow and develop since birthdate to the first months of life. Thus, exclusive Breastfeeding (LME) is considered the only essential food for the newborn during the first six months of life.

Objective. To determine the state of the art regarding breastfeeding (LME) and its importance to avoid infectious diseases in the infant.

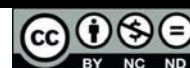
Material and methods. A systematic and critical analysis was conducted by gathering information from online journals, such as from CROSSREF and PUBMED.

Results. Exclusive breastfeeding represents a protective factor against respiratory infectious diseases and diarrhea. It is an inducer of immunological maturation of the postnatal stage, it activates cellular and humoral immunity and stimulates the development of enzymatic activity and the infant's bone system.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dcsjpcarlos@gmail.com (Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma).

Recibido el 20 de marzo de 2017; aceptado el 31 de marzo de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Conclusions. LME represents a protective factor by decreasing the likelihood of impact on infant morbidity and mortality and on the maternal health. However, the knowledge that has been generated in this regard has not had the expected positive impact on the general population. It is necessary to propose it as an area of opportunity in order for health centers to implement strategies to convince the population about the benefits of exclusive breastfeeding.

KEYWORDS

exclusive breastfeeding; protection factor; respiratory infections; diarrhea; morbidity; mortality

Introducción

La Leche Materna es producida por las glándulas mamarias su función es alimentar y proporcionar los nutrimentos esenciales que el lactante necesita para su crecimiento y desarrollo desde el nacimiento hasta los primeros meses de vida, debido a esto la Lactancia Materna Exclusiva (LME) es considerada el único alimento indispensable para el recién nacido durante los primeros seis meses de vida, considerando que no es necesario dar otros líquidos como agua, té o jugos (NOM, Norma Oficial Mexicana, NOM-043.SSA2-2012 Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación., 2012) ¹

Tanto la NOM-043-SSa2-2012 y la Organización Mundial para la Salud (OMS) coinciden que la LME se debe promover durante la primera media hora de vida continuando a libre demanda hasta el sexto mes de vida del lactante de manera exclusiva, a partir de esta edad iniciar con una alimentación complementaria segura, adecuada desde el punto de vista nutritivo y propia para la edad así como continuar con la lactancia materna durante dos años (OMS, 2016) ²

Por tal motivo en todo establecimiento para la atención médica obstétrica, es deber del personal de salud aplicar los criterios y procedimientos para favorecer y comenzar con la práctica de la LME, considerando las condiciones sociales, culturales y laborales de cada mujer lactante (NOM, NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerpeo, y de la persona recién nacida, 2016) ³

Efecto protector en el lactante

En cuanto a las enfermedades infecciosas estas son causadas por microorganismos patógenos como pueden ser bacterias, virus, parásitos u hongos. Estas enfermedades pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra. Las zoonosis son enfermedades infecciosas en los animales que pueden ser transmitidas al hombre (OMS, Salud, 2016) ⁴

Entre las enfermedades infecciosas más comunes se encuentran aquellas que impactan en vías respiratorias y a nivel gastrointestinal, entre estas, aquellas causadas por virus; rubeola, poliomiéлитis, herpes, varicela, entre otras como aquellas causadas por bacterias; tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, por hongos o levaduras donde se incluyen a microorganismos como *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, incluso enfermedades causadas por protozoarios como *Entamoeba histolytica* (Peláez Gutiérrez, s.f.) ⁵

La LME puede evitar 1,4 millones de muertes de niños menores de cinco años en el mundo causadas por infecciones respiratorias agudas y diarrea, dos importantes causas de mortalidad infantil, así como las muertes por otras enfermedades infecciosas, estos beneficios se han observado tanto en países en vías de desarrollo como países desarrollados, como se muestran en un estudio realizado en Ghana donde se observa que al amamantar a los recién nacidos durante la primera hora de nacimiento se puede prevenir el 22% de las muertes neonatales. En un estudio del Reino Unido, la LME durante los primeros seis meses de vida se relacionó con una disminución del 53% en las hospitalizaciones por diarrea y una disminución del 27% en las infecciones de las vías respiratorias (UNICEF, 2015) ⁶

Esto se debe a la maduración del sistema inmunitario, el cual abarca la etapa prenatal como posnatal y determina una mayor o menor vulnerabilidad del recién nacido a las enfermedades infecciosas (Woo, Guerrero, & Mekibib, 2010) ⁷

La lactancia materna es reconocida como inductor de maduración inmunológica de la etapa posnatal. Transfiriendo mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria de la madre al hijo por medio de la leche humana, la cual es un producto biológico, natural y esencial que contiene gran cantidad de componentes inmunológicos humorales y celulares, los cuales proporcionan la función protectora contra virus, bacterias y parásitos (Woo, Guerrero, & Mekibib, 2010) ⁷

Impacto en el sistema inmunológico

Los componentes inmunológicos comprenden una variedad de elementos que asumen el rol de promover el desarrollo del sistema inmune del lactante. Entre estos componentes inmunológicos encontramos a;

- Macrófagos: los cuales están presentes de manera abundante en el calostro, expresan moléculas de activación, secretan factores inmunorreguladores tipo citocinas, y tienen actividad fagocítica demostrada.

- Neutrófilos: estas células expresan altos niveles de marcadores o *cluster differentiation* (CD 11b) y bajos niveles de moléculas de adhesión como L-selectina, receptores que facilitan la marginación de estas células a los vasos endoteliales, y tienen predilección por las respuestas inmunitarias inespecíficas *in situ*.

- Linfocitos: predominan los linfocitos T CD8+ gamma-delta (γ/δ), lo cual sugiere que la glándula mamaria sea una localización selectiva para esta población, y aporte los elementos que actúan como barrera inmunológica hasta que los linfocitos T intraepiteliales (γ/δ) del recién nacido alcancen su competencia funcional. La población CD4+ se expresa con marcadores de activación (CD40L, IL-2R, CD45 RO+), lo cual permite especular que la actividad de las células T

CD4+ de origen materno, compensan la función de los linfocitos T CD4+ inmaduros del recién nacido (Czank, Simmer, & Hartmann, 2010)⁸

La composición nutrimental de la leche materna

Dentro de los componentes nutricionales son:

Macronutrientes

A) *Proteínas*: la cantidad de proteínas es mayor durante las primeras semanas, va disminuyendo desde 15,8 hasta 8-9 g/L con el establecimiento de la lactancia. Las proteínas cumplen diferentes funciones (aportan aminoácidos esenciales, factores inmunológicos como lisozimas y lactoferrina, son vehículos para las vitaminas B 12, folatos y vitamina D, y aportan hormonas, enzimas y factores de crecimiento).

En la leche materna se encuentran los aminoácidos taurina y carnitina, esenciales en la vida posnatal. La taurina deriva de la cistina, participa en la formación del tejido nervioso y retiniano. La carnitina facilita la entrada y oxidación a nivel mitocondrial de los ácidos grasos. Ninguno de estos dos aminoácidos puede ser sintetizado por el niño, su forma de obtención es mediante la lactancia materna. Los nucleótidos que enriquecen la leche materna son la histidina, el monofosfato y el uracilo, compuestos que intervienen en el metabolismo del ácido nucleico, en la síntesis de la propia leche, de las proteínas.

B) *Lípidos*: constituyen la mayor fracción energética de la leche y alcanzan hasta el 60 % del total de la energía. El 97-98 % están compuestos por triglicéridos, entre los cuales los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga representan hasta el 88 %. La única fuente exógena de estos ácidos grasos durante los primeros meses de vida es la leche humana, que contiene una cantidad variable de ácidos grasos preformados (araquidónico [AA] y docosahexaenoico [DHA]), imprescindibles para el desarrollo del sistema nervioso central del neonato (Chiofalo, Dugo, & Mondello, 2011)⁹

C) *Carbohidratos*: la lactosa es uno de los constituyentes más estables de la leche humana, y representa casi el 70 % del contenido total en hidratos de carbono, que alcanza una concentración de 68 g/L. La lactosa de la leche humana (beta-lactosa) parece digerirse con menor rapidez que la de las leches artificiales (alfa-lactosa), y resulta más eficaz para la absorción mineral. En grandes cantidades puede alcanzar el colon y proporcionar un sustrato para el crecimiento de las bacterias bifidas (efecto prebiótico). La actividad de la lactosa puede observarse desde la semana 26, pero no es hasta el término que se alcanzan sus niveles máximos. Los otros carbohidratos, presentes en concentraciones inferiores, son: la glucosa, la galactosa, los oligosacáridos complejos y las glicoproteínas. La presencia de lactosa aumenta la absorción de calcio y fósforo y disminuye el pH, lo cual reduce la posibilidad de crecimiento de bacterias patógenas.

Micronutrientes

Los minerales que alcanzan mayor concentración en la leche materna son el calcio, el fósforo y el magnesio, y generalmente se corresponden con los niveles séricos maternos. A medida que la lactancia progresa, las concentraciones de fósforo disminuyen, y aumentan las de calcio y magnesio. Los investigadores especulan que estos cambios son importantes para la remodelación ósea del lactante.

La biodisponibilidad y cantidad de zinc contenido en la leche materna es suficiente para el desarrollo del niño hasta cerca de los 6 meses, fecha para la cual sí ha de complementarse su aporte a través de la ablactación. Este microelemento es necesario para el correcto funcionamiento de los sistemas enzimáticos del organismo y para el desarrollo del sistema inmunitario.

De esta manera se puede inferir que la LME juega un papel protector contra enfermedades infecciosas como se muestra en un estudio realizado a niños entre 8 a 14 meses donde se comparó el tipo de LM contra el número de episodios diarreico e infecciones respiratorias agudas, observando que los niños lactados con LME son los que menos presentaron tanto episodios diarreicos como de IRA (Fernández Brizuela, Steward Lemes, Alum Bárcenas, & Díaz Sobrino, 2013)¹⁰

Según la ENSANUT 2012⁽¹¹⁾ en Hidalgo la enfermedad diarreica aguda (EDA) y las infecciones respiratorias agudas (IRA) persistieron como problemas relevantes de salud en los niños. En tanto que la ENSANUT 2012 identificó una prevalencia nacional de EDA en la población menor de cinco años de 11.0%, para Hidalgo esta fue de 7.0%. En contraste, esta cifra para la entidad fue de 12.8% en 2006, lo que muestra una reducción de 45.3%. La prevalencia de EDA en el estado fue menor en mujeres (6.7%) que en hombres (7.2%); en contraste, la diferencia observada en el país para ambos sexos fue mínima (11.6% en hombres y 10.3% en mujeres)

Discusión

Algunos de los aspectos que quedan al descubierto al incursionar en la búsqueda de información respecto a (LME) convergen evidentemente a la generación de un mecanismo u efecto protector para el lactante, aunque la madre adquiere beneficios en su estado de salud⁽¹⁰⁾ y que aquí se buscó establecer el estado del arte respecto al lactante, resulta trascendente señalar que, como padres de familia sería importante asistir a talleres o cursos sobre los beneficios de la (LME) desde que se dado cuenta la mujer independientemente de corresponder a una familia integrada o no, para iniciar la planeación del futuro de su nuevo hijo, ya que derivado de la composición de la leche materna, esta ofrece

impacto positivo en la disminución de infecciones de vías respiratorias y de aquellas asociadas al tracto gastrointestinal (9,10).

Esto significa que los beneficios que otorga al sistema inmunológico, a la maduración y desarrollo (9,10) muy probablemente se den de igual manera en el crecimiento y desarrollo posterior durante su vida, ya que los aportes de nutrimentos van más lejos de solo provocar beneficios durante los primeros seis meses de la vida del lactante, esto significa que, esta área de trabajo en los centros de salud u hospitales representan la oportunidad para trabajar desde los ejes de la salud pública como son sobre todo la prevención, promoción de la salud materno infantil, la protección al lactante y en definitiva se evitaría el estar de manera frecuente buscando la restauración de la salud para el binomio madre e hijo.

Conclusiones

La (LME) representa un factor de protección al disminuir la probabilidad de impacto en morbi-mortalidad del lactante.

La (LME) interviene en la disminución de infecciones, así como en la mortalidad del producto e inclusive favorece la salud de la madre.

Pareciera negativo incursionar en este tema aparentemente ya conocido, sin embargo, al parecer el conocimiento que se ha generado al respecto no ha tenido el impacto positivo esperado, es por eso que buscando obtener una manera más de proponer como área de oportunidad en los centros de salud y/ hospitales se desarrollen estrategias para impactar positivamente en la población que aún no se convence de los beneficios que representa la lactancia materna exclusiva y es ahí donde se encuentra lo positivo de este análisis.

Agradecimientos

A cada uno de los profesores de la Maestría en Salud pública de la UAEH, por motivar la incursión en la construcción de este tipo de trabajos, mismos que impactan además de en la motivación del crecimiento como futuros investigadores en generar información útil para despertar el compromiso de trabajar por la salud de la población.

Los **autores** declaramos que no existe conflicto de intereses para que se publique el presente artículo.

Referencias

1. NOM. Norma Oficial Mexicana, NOM-043.SSA2-2012 Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. *Diario Oficial de la Federación*. (2012).
2. OMS. *Enfermedades infecciosas*. Obtenido de http://www.who.int/topics/infectious_diseases/es/. (2016).
3. NOM. NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerpeo, y de la persona recién nacida. *Diario Oficial de la Federación*. (2016).
4. OMS. *Lactancia Materna Exclusiva*. (O. M. Salud, Editor, & OMS, (2016). Productor) Obtenido de http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/
5. Peláez Gutiérrez, R. *Enfermedades infecciosas del recién nacido*. Obtenido de <http://www.bvsde.paho.org/texcom/revperupediatr/rpelaez.pdf> (s.f.).
6. UNICEF. *Lactancia materna*. Obtenido de Nutrición: https://www.unicef.org/spanish/nutrition/index_24824.html (2015).
7. Woo, G., Guerrero, M., & Mekibib, A. The DIAMOND (DHA Intake and Measurement of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91: 848-859.
8. Czank, C., Simmer, K., & Hartmann, P. Design and characterization of a human milk. *Breastfeed Med*, 2010. 5, 2:59-66.
9. Chiofalo, B., Dugo, p., & Mondello, L. Comparison of major lipid components in human and donkey milk: new perspectives for a hypoallergenic diet in humans. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011. 33,4: 633-644.
10. Fernández Brizuela, E., Steward Lemes, G., Alum Bárcenas, J., & Díaz Sobrino, Y. Estado de salud de los niños de 8 a 14 meses según el tipo de lactancia. *Revista cubana de Medicina general integral*, (2013). 30, 1: 82-92.
11. ENSANUT, 2012. Consultado en 2017. en INSP, en línea: <http://ensanut.insp.mx/>



Carta al Director

Artículo español

Reflexión acerca de la Declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación.

Considerations about San Francisco Declaration on Research Assessment.

Eduardo Benigno Arribalzaga

Jefe del Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas, Buenos Aires. Argentina

Estimado Sr. Director

Las propuestas que distorsionan la información científica como por ejemplo el factor de impacto² son finalmente reconocidas como un factor ajeno a la calidad de los artículos de investigación. Ya desde el año 2000 señalaba¹ que dicho concepto engaña acerca del real mérito científico-académico de un artículo además de ser una fuente de frustración para investigadores/autores. Desde 1998 Golder⁷ puntualizaba que las publicaciones en revistas editadas en idiomas no ingles no deben ser discriminadas por aquellas revistas cuyo único "factor de impacto" es el uso del idioma inglés. El factor de impacto determina solo la aparente calidad de la revista donde se publica y no la efectiva importancia de los artículos de investigación y en algunas situaciones se cae en un abuso de su utilización³.

La Declaración sobre Evaluación de la Investigación de San Francisco⁶ es un motivo inesperado de satisfacción para este ex editor similar a otros autores como Franco-López y col.⁵ al ver que se suman nuevas voces e instituciones para salvaguardar los idiomas nativos⁴ como el castellano donde se manifiestan publicaciones de mérito y difundirse mundialmente debido a su calidad y no por su "envase" (la revista científica) o el medio (el idioma): interesa el valor del contenido del artículo y no adonde y en cual idioma se publica. ¡¡¡Enhorabuena!!!

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Arribalzaga EB. El idioma y el factor de impacto de las revistas científicas. *South Am J Thorac Surg* 2000;6(2):25-29.
2. Arribalzaga EB. ¿Factor de impacto o impacto de factores? *Rev Chil Cir* 2005;57:269-274.
3. Arribalzaga EB. El factor de impacto: su uso, abuso y mal uso. *Rev Argent Cirug* 2009;97(1-2):15-31.
4. Arribalzaga EB. Publicar no en inglés. *JONNPR* 2016;1(4):156-158.
5. Franco-López A, Sanz-Valero J, Culebras JM. Publicar en castellano, o en cualquier otro idioma que no sea inglés, negativo para el factor de impacto y citaciones. *JONNPR*. 2016;1(2):65-70.
6. Franco-López A, Sanz-Valero J, Culebras JM. El factor de impacto ya no es el patrón oro; la declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación. *JONNPR* 2017;2(5):173-176.
7. Golder W. The impact factor: a critical analysis. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998;169(3):220-6.

(Se incluye respuesta de los autores aludidos a continuación)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: piedralta@hotmail.com (Eduardo Benigno Arribalzaga).

Recibido el 24 de abril de 2017; aceptado el 30 de abril de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Respuesta de Angeles Franco-López, Javier Sanz-Valero y Jesus M. Culebras

Nos alegra saber que el Dr. Arribalzaga, de Buenos Aires, está de acuerdo con nuestro sentir sobre los inconvenientes del factor de impacto a la hora de evaluar la producción científica, especialmente para los investigadores que publican en idioma que no es inglés. Ya le adelantamos que en octubre 2017 tenemos previsto iniciar una acción, similar a la declaración de San Francisco, en el entorno de los directores y editores de revistas españolas, en los centros de investigación y entre los investigadores españoles a nivel individual.

Le mantendremos informado a través de las páginas de JONNPR de nuestras actividades. En su calidad de ex editor de revista científica nos alegrará que tome parte activa en nuestra "cruzada" contra el factor de impacto como índice de calidad de la producción científica. La lengua castellana, que utilizamos 450 millones de personas, merece tener su sitio en la difusión de la investigación.



Obituario

Artículo español

In Memoriam Luis Hernando Avendaño (1926-2017)

Jesús M. Culebras¹ y Ángeles Franco-López²

¹ De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, España

² Jefa del Servicio y del Departamento de Radiología de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España, entre 2003 y 2014. Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante, España



El pasado día 5 de mayo de 2017 ha fallecido en Madrid Luis Hernando Avendaño, a la edad de 90 años. Pertenecía a una de las familias de mayor abolengo médico de la España del siglo XX. Baste como ejemplo decir que en su boda, celebrada en Madrid en 1956 con María José Helguero, fueron testigos Teófilo Hernando, Carlos Jiménez Díaz, Gregorio Marañón, Dámaso Gutiérrez y José Carlos de Oya, entre otros.

Doctor en Medicina por la Universidad de Madrid (Hoy Universidad Complutense de Madrid), desde que se licenció ligó su trayectoria científica a Don Carlos Jiménez Díaz y a la Fundación Jiménez Díaz. Entre los años 1947 y 1955 completó su formación en Oxford, Hamburgo y especialmente en el hospital Peter Bent Brigham de Boston donde, junto a George W. Thorn se familiarizó con la recién descubierta aldosterona, la composición corporal y lo que en general serían las bases para la futura especialidad de Nefrología. A su regreso fue nombrado Jefe Asociado de Medicina Interna en la Clínica de Ntra. Sra. de la Concepción de Madrid (Fundación Jiménez Díaz). En 1959 adquirieron el primer riñón

artificial y en 1962 se creó el primer servicio de Nefrología de España en el cual, no sólo se hacía regulación humoral y diálisis, sino también nefrología en su totalidad. En la Fundación Jiménez Díaz se puso a punto la determinación de diversos electrolitos y de aldosterona, se realizaron las primeras diálisis de agudos en Madrid en 1959. También en esta Clínica se hicieron las primeras diálisis peritoneales en agudos y crónicos (1962) y empezó a funcionar el primer programa formal de hemodiálisis crónicas. En 1966, junto con los urólogos Carlos Alférez Villalobos, Enrique García de la Peña y Remigio Vela Navarrete realizaron el segundo trasplante de riñón con éxito en España (El primero había sido realizado unos meses antes en el Hospital Clinic de Barcelona). Estos dos centros fueron pioneros en el estudio, en la investigación y en la experimentación para llevar a cabo los trasplantes, a pesar de los grandes obstáculos que tuvieron que salvar y la oposición de grupos y estamentos que no aceptaban los trasplantes como alternativa. Unos meses después de los dos primeros trasplantes realizados, un ilustre académico pronunció en la Real Academia de Medicina de Barcelona una conferencia titulada "El trasplante renal: una utopía", y consta en acta que algún académico pidió a la Academia que se desautorizaran los trasplantes. En la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, entre 1965 y 1969 se llevaron a cabo 20 trasplantes, con una evolución favorable y supervivencia superior al 50%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: culebras@jonnpr.com (Jesús M Culebras).

Recibido el 9 de mayo de 2017; aceptado el 9 de mayo de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

En enero de 1964, en un aula de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, se convocó una reunión bajo la presidencia de Don Carlos Jiménez Díaz para fundar la Sociedad Española de Nefrología, siendo Hernando su primer secretario. Pasó luego a presidente en el periodo comprendido entre 1970-1973 y fue nombrado miembro de honor en 1974.

Fue, también, el primer Director de la Revista NEFROLOGÍA, órgano oficial de la Sociedad Española de Nefrología, desde 1981-1986, siendo sucedido por Rafael Matesanz en el cargo.

Hernando, junto con el cirujano Vicente Rojo de la Clínica Puerta de Hierro, constituyó el Seminario de Hospitales con programa de Graduados de Madrid en 1969, realizándose, para los citados hospitales madrileños, la primera selección de médicos y residentes con un examen tipo test de preguntas con múltiples respuestas posibles y posterior entrevista personal. Este programa sería el germen del programa MIR español, instaurado en 1978.

Hernando fue director de la Fundación Jiménez Díaz desde 1990 a 1991.

Presidente de la Comisión Nacional de Nefrología en dos periodos: 1979-1983 y 1985-1990, durante este segundo período fue elegido por los presidentes de las restantes especialidades para presidir el Consejo Nacional de Especialidades.

Fue Profesor Encargado de Curso de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid en 1971 y 1982, Profesor Agregado Contratado de la Facultad de Medicina en 1983 y 1984, Profesor Titular de Medicina entre 1985 y 1991 y, posteriormente, Profesor Titular Emérito de la Universidad Autónoma de Madrid.

Hernando fue Patrono de la Fundación Renal "Íñigo Álvarez de Toledo" desde 1984 y Presidente del Consejo Rector del Instituto "Reina Sofía" de la Fundación Renal desde 1994.

Durante los más de treinta años que Hernando dirigió el Servicio de Nefrología de la Fundación Jiménez Díaz pasaron un sinnúmero de internos, residentes y becarios de investigación. Como consecuencia, 47 de ellos han accedido a la jefatura de servicio por toda la geografía española y a muchos otros cargos de responsabilidad en Ibero América.

Hernando es autor o coautor de más de 300 artículos en Revistas Médicas internacionales de las de mayor impacto especializadas en Nefrología. Escribió 5 libros, entre los que destaca el texto Nefrología Clínica publicado por primera vez en 1997. Este libro, de 1200 páginas, es considerado de referencia en España y la América de habla española y ha sido re-editado en otras tres ocasiones, en 2003, 2008 y 2013.

Hernando fue nombrado Miembro de la Academia Nacional de Medicina francesa: París 1989; Miembro de Honor de diferentes Sociedades Regionales españolas: Sur-Andaluz, Valenciana, Madrileña; Miembro de Honor de las Sociedades de Nefrología: Argentina, Cubana, Paraguaya y Uruguaya; Gran Cruz del Mérito Aeronáutico con distintivo blanco y Gran Cruz con placa de Sanidad. Fue investido, en el año 2004, Doctor Honoris Causa por la Universidad de Alcalá de Henares. Los nefrólogos españoles recuerdan al Dr. Luis Hernando como el "*padre de la nefrología española*".

Luis Hernando era un hombre culto, con excelente memoria. Los firmantes hemos conocido al Dr. Hernando desde 1969 y 1981 respectivamente, habiendo compartido con él múltiples eventos profesionales y disfrutado de su amistad. En cierta ocasión, durante la recepción de nuevos internos, hizo notar que venían muy bien vestidos, a lo que uno de ellos, con cierto desparpajo, dijo: "*Es para compensar la ignorancia con la buena presencia*". Hernando contestó recitando unas estrofas de Quevedo: "*Si quieres ser famoso médico, lo primero linda mula, sortijón de esmeralda en el pulgar, guantes doblados, ropilla larga y, en verano, sombrero de tafetán*".⁽¹⁾ Consejo conceptista del siglo XVII que bien debieran tener presente los médicos que inician ahora su andadura.

A María José, su esposa, a sus hijos Paloma, María, Belén, Pedro, Luis y Juan y a sus trece nietos les transmitimos nuestras sentidas condolencias.

Referencias

1. Francisco de Quevedo. Libro de todas las cosas y otras muchas más; p. 464. <http://cort.as/www>