

Journal

OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la
Biomedicina
Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet,
Pachuca, Hidalgo, México



ISSN: 2529-850X

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina
Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca,
Hidalgo, México

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%20v02%20Febrero%202019.pdf>

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v02%20Feb%202019.pdf>

Dirección postal

Luis Vicente Vacas
C/ San Emilio 28, Bajo 1
28017 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

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

COMMUNITY MANAGER

ANTONIO CRUZ

Neurólogo de la Unidad de Ictus del Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Scientific Advisor Neurologic International.

community@jonnpr.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)

disilviomauricio@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)

agdl@telefonica.net

Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León, (España)

jgonga@unileon.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

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@jonnpr.com

José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León. León (España)

jl.mauriz@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

Francisco Rivas García

Técnico Promoción de Salud y Consumo
Unidad Municipal de Salud y Consumo.
Excmo. Ayuntamiento de la Muy Noble y Leal Ciudad de Guadix. Granada (España)
f.rivas.garcia@gmail.com

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'Història de la Ciència. Dept. Salut Pública, Història de la Ciència y Ginecologia. Universitat Miguel Hernández. 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

SUMARIO

Vol. 5 Núm. 11

Noviembre 2020

EDITORIAL

- Farmacogenética y trastornos mentales **1262**
Ignacio Jáuregui-Lobera

ARTICULO ESPECIAL

- Francis Moore y la composición corporal **1268**
Jesús M Culebras, Ángeles Franco-López
- En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020 **1277**
Francisco J. Sánchez-Muniz, Jesús M Culebras, Luis Vicente-Vacas
- El Premio Nobel de la Paz 2020 se concede al Programa Mundial de los Alimentos. Un pequeño reconocimiento de los que amamos la Nutrición y admiramos a los que luchan contra el hambre en el mundo **1296**
Sarai Iglesias Fortes, Francisco J. Sánchez-Muniz

ORIGINAL

- Composicion corporal y lesiones musculoesqueléticas: correlación en futbolistas del Equipo Social Granma **1311**
Raydel Pérez Castillo, Alejandro Hernandez Cereijo, Dayamila Cereijo Yañez, Roger Pupo Verdecia
- ¿Puedo diagnosticar la hipoglucemia en hurones domésticos (*Mustela putorius furo*) con el uso de glucómetros portátiles? **1323**
Óscar Miñana Morant
- Sobre la capacidad discriminativa de diferentes autoanticuerpos en el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico **1333**
Damelia Echevarría Monteagudo, Helena Kokuina, Yahima Peña, Sergio Santana Porbén, Delsy Marrero Hernández
- Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado **1356**
Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera
- Filogeografía de glmM en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con patologías gástricas al sur de México **1367**
Alan Michelle Ferman-Orduña, Rogelio Gabriel Torres-Ramos, Adolfo Román-Román, Angela Victoria Forero-Forero, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma, Jeiry Toribio-Jiménez

SUMARIO

Vol. 5 Núm. 11

Noviembre 2020

- Quimioradioterapia en cáncer de recto y tasa de respuesta patológica **1378**
Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera
- ¿Es más cara la alimentación saludable? **1390**
Antonia Puntivero Navarro, Ignacio Jáuregui-Lobera, Marian Montes-Martínez, Griselda Herrero-Martín

REVISIÓN

- Infección urinaria como factor de riesgo para parto pretérmino **1426**
Olga Daniela Torres Lestrade, Iván Hernández Pacheco, Cizani Meneses Nuñez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma
- Tendencia de los Defectos de Tubo Neural en el Estado de Hidalgo México del 2013-2018 **1444**
Ahtziri García Camacho, Juan Francisco Martínez Campos, Eliseo Bernal Vázquez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma, Víctor Manuel Muñoz Pérez

CONTENT

Vol. 5 Núm. 11

November 2020

EDITORIAL

- Pharmacogenetics and mental disorders **1262**
Ignacio Jáuregui-Lobera

SPECIAL ARTICLE

- Francis Moore and body composition **1268**
Jesús M Culebras, Ángeles Franco-López
- In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2020 Prize in Physiology and Medicine **1277**
Francisco J. Sánchez-Muniz, Jesús M Culebras, Luis Vicente-Vacas
- The 2020 Nobel Peace Prize is awarded to the World Food Programme. A small recognition of those of us who love Nutrition and admire those who fight against hunger in the world **1296**
Sarai Iglesias Fortes, Francisco J. Sánchez-Muniz

ORIGINAL

- Body composition and musculoskeletal injuries: correlation in footballers of the Granma Social Team **1311**
Raydel Pérez Castillo, Alejandro Hernandez Cereijo, Dayamila Cereijo Yañez, Roger Pupo Verdecia
- Can I diagnose hypoglycemia in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) with the use of portable glucometers? **1323**
Óscar Miñana Morant
- On the discriminative capacity of several autoantibodies for the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus **1333**
Damela Echevarría Monteagudo, Helena Kokuina, Yahima Peña, Sergio Santana Porbén, Delsy Marrero Hernández
- Relationship between haematological markers and pathological complete response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer **1356**
Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera
- Phylogeography of glmM in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with gastric pathologies in southern Mexico **1367**
Alan Michelle Ferman-Orduña, Rogelio Gabriel Torres-Ramos, Adolfo Román-Román, Angela Victoria Forero-Forero, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma, Jeiry Toribio-Jiménez

CONTENT

Vol. 5 Núm. 11

November 2020

- Chemoradiotherapy in rectal cancer and pathological response **1378**
Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera
- Is healthy food more expensive? **1390**
Antonia Puntivero Navarro, Ignacio Jáuregui-Lobera, Marian Montes-Martínez, Griselda Herrero-Martín

REVISIÓN

- Urinary infection as a risk factor for preterm delivery **1426**
Olga Daniela Torres Lestrade, Iván Hernández Pacheco, Cizani Meneses Nuñez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma
- Trend of Neural Tube Defects in Hidalgo Mexico from 2013-2018 **1444**
Ahtziri García Camacho, Juan Francisco Martínez Campos, Eliseo Bernal Vázquez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma, Víctor Manuel Muñoz Pérez



EDITORIAL (English version)

Pharmacogenetics and mental disorders

Farmacogenética y trastornos mentales

Ignacio Jáuregui-Lobera

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

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ijl@tcasevilla.com (Ignacio Jáuregui-Lobera).

Recibido el 7 de febrero de 2020; aceptado el 15 de febrero de 2020.

How to cite this paper:

Jáuregui-Lobera I. Pharmacogenetics and mental disorders. JONNPR. 2020;5(11):1262-67. DOI: 10.19230/jonnpr.3596

Cómo citar este artículo:

Jáuregui-Lobera I. Farmacogenética y trastornos mentales. JONNPR. 2020;5(11):1262-67. DOI: 10.19230/jonnpr.3596



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Pharmacogenetics involves the study of single gene mutations and their effect on drug response, analyzing DNA structural variations and impact on drug metabolism, efficacy and tolerability based on the fact that DNA remains stable and does not change with time or age. Polymorphic variation in the genes that encode the functions of transporters, metabolizing enzymes, receptors, and other proteins can result in individual differences in the dose-plasma concentration response relationships for many important therapeutic agents. A much broader term refers to pharmacogenomics, which focuses on surveying the entire genome to assess several determinants of drug responses. Its study includes genome-wide variations and potential complex inter-actions as well as alterations in gene expression and post-translational modifications (e.g. proteomics) that correlate with drug response^(1,2). Overall, pharmacogenetics deals with single genes and their structure while pharmacogenomics relates to gene function



influenced by the environment, both can play a role in human disease including drug metabolism⁽³⁾.

The advent of pharmacogenomics began this century following the completion of the human genome in 2003, and the ready availability of new genotyping and sequencing technologies, which have enabled the assessment of the whole genome⁽³⁾.

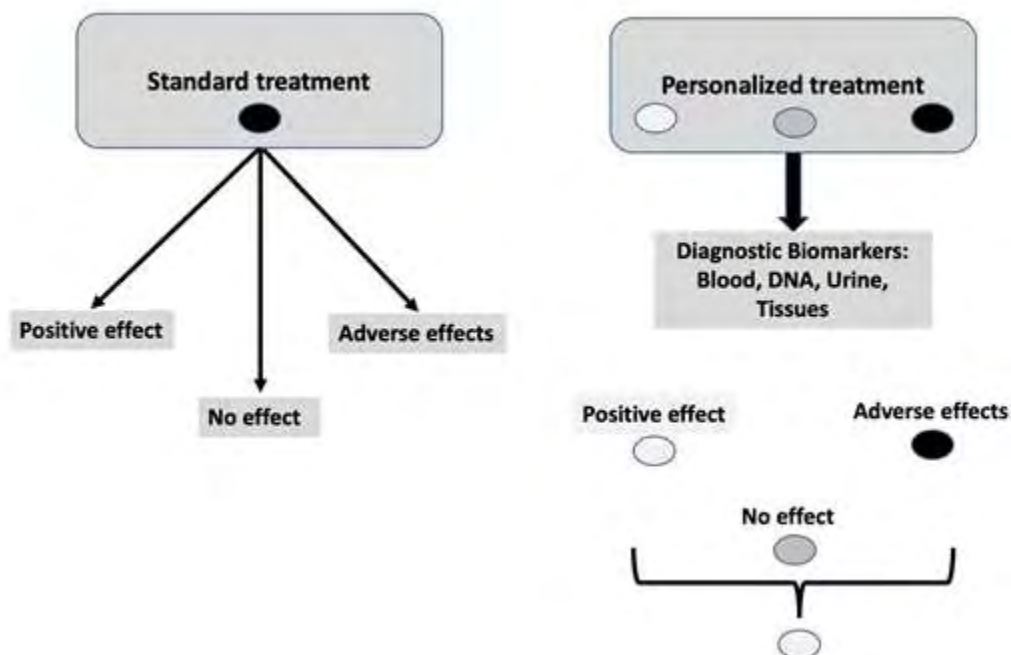


Figure 1. Standard treatment vs personalized treatment

Pharmacogenetics uses the patient's genetic information to select the most appropriate pharmacological treatment, maximizing therapeutic efficacy and minimizing adverse effects. In this regard pharmacogenetics aims to practice a personalized medicine. Pharmacogenetics makes it easier for the doctor to select between different pharmacological alternatives in a personalized way, it allows the recommendation of specific doses for each patient, and it helps to anticipate information on pharmacological safety. In addition, it permits to increase de number of patients who respond to a specific treatment and it helps to reduce the time necessary to select the most appropriate treatment in each case, thus improving the patients' quality of life^(4,5). Figure 1 shows the basic idea of this approach.

Pharmacogenetics is most often based on the cytochrome P450 enzyme system, primarily found in the liver and involves genes coding for the production of cytochrome P450 enzymes. The response to medications depends on each individual's ability to metabolize drugs



with most drugs broken down by this enzyme system dependent on the genetic makeup of each person. Approximately 90% of all drugs are metabolized by seven cytochrome enzymes (*CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2C9* and *CYP2B6*). In the case of *CYP2D6* (the *CYP2D7* gene is located on chromosome 22q13.1), it contributes to the breakdown or oxidative metabolism of 25% of most commonly prescribed medications. Figure 2.

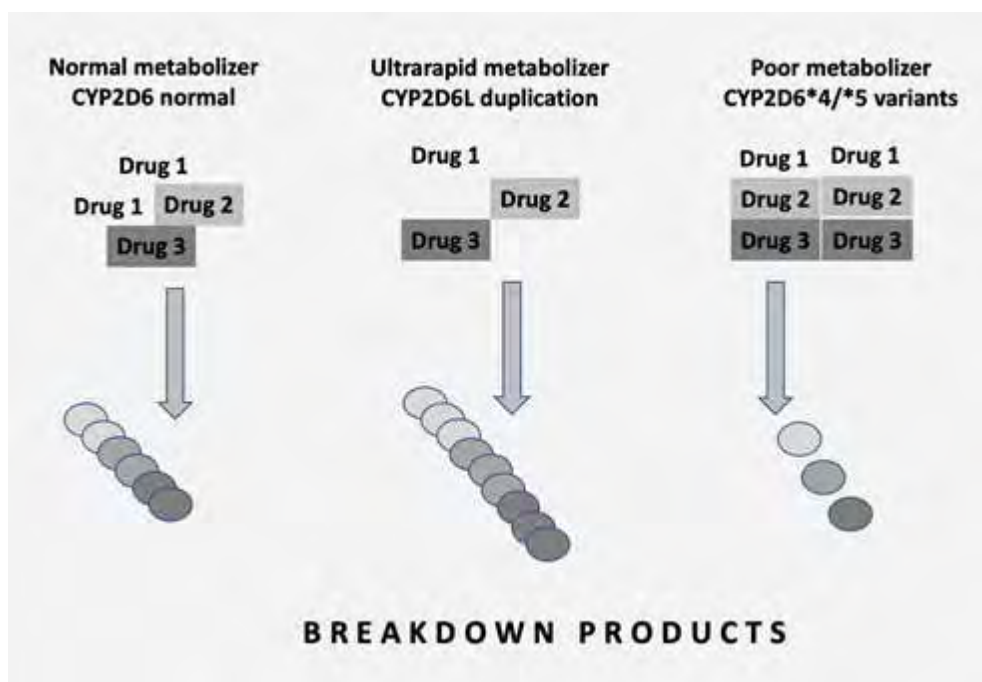


Figure 2. Normal, ultrarapid and poor metabolizers

The *CYP2D7* gene has over 130 genetic variants with disturbances including duplications, single nucleotide polymorphisms, splice defects, deletions and frame shift mutations. As result of this complexity, a decreased, increased or nonfunctional enzyme activity may be found. In addition, cytochrome P450 enzymes may be altered by the environment in the form of inhibitors or inducers as well as impacted by drug-drug interactions⁽³⁾.

Pharmacogenetics testing in order to optimize treatments is relevant in mental health where 20% of the 121 pharmacogenetics markers are recognized by the FDA as informative for clinical practice involving psychiatric drugs⁽⁶⁾.

Thus, a personalized prescription of drugs in mental health would result in:

- A reduction of financial and personal costs linked to adverse drug effects.
- Less time to select the most appropriate medication and doses.
- Less adverse drug reactions.



- Less emergency visits.
- Less medications prescribed.

By means of this approach, it is possible to identify whether an individual has a normal, rapid, or poor metabolizer status before a specific drug is prescribed. In this regard, practitioners would be more selective with a greater assurance of success based on an individual's genetic pattern⁽⁶⁾.

In Spain the AB-GEN study, including 316 patients with major depression, was designed to evaluate the efficacy of Neurofarmagen® (a medical platform specifically designed to provide a personalized medicine in the field of psychiatry based on the pharmacogenetic analyses) in order to select the most appropriate treatment. The efficacy was 51.3% (Neurofarmagen®) vs 36.1% (standard treatment). With respect to adverse effects after a treatment of 12 weeks, the percentages of patients free of those effects were 68.5% (Neurofarmagen®) vs 51.4% (standard treatment). Neurofarmagen® includes more than 20 antidepressants, 12 antipsychotic drugs, several anxiolytics, mood stabilizers, anticonvulsants and others such as Methylphenidate or Atomoxetine⁽⁵⁾.

In other study (GENEPSI study), Espadaler et al. found that the use of Neurofarmagen® reduced the number of non-stabilizer patients in 40% regardless the mental disorder. This study included 182 patients with different mental disorders with a follow-up of 12 weeks⁽⁷⁾.

Nowadays the growing list of personalized testing measures besides cytochrome P450 enzyme genes often includes other genes that play a role in the field of mental disorders (neurotransmitter receptors, transporters, metabolic enzymes, ion channel functions). All these genes play a role in pharmacodynamic aspects of psychiatric medications. With this new approach psychiatrists and psychologists can use their knowledge-base and experience with mental disorders in the context of pharmacogenetics to help patients and clinicians make better decisions and choices regarding treatment plans and selection of medication⁽³⁾.

Referencias

1. McCarthy AD, Kennedy JL, Middleton LT. Pharmacogenetics in drug development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360:1579-1588.
2. Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, Anderson DC, Anderson T, Brazell C, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory



-
- decision making: Report of the first FDA-PWG-PhRMA-Dru Safe Workshop. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:342-358.
- Butler MG. Pharmacogenetics and psychiatric care: A review and commentary. *J Ment Health Clin Psychol.* 2018; 2:17-24.
 - Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. *Drug Discov Today.* 2011;16: 852-861.
 - Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depression disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2017;17:250.
 - Hamilton SP. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiatry.* 2015; 77:29-35.
 - Spadaler J, Tuson M, López-Ibor JM, López-Ibor F, López-Ibor MI. Pharmacogenetic testing of the guidance of Psychiatric treatment: A multicenter retrospective analysis. *CNS Spectr.* 2016;21:1-10.





EDITORIAL (Versión española)

Farmacogenética y trastornos mentales

Pharmacogenetics and mental disorders

Ignacio Jáuregui-Lobera

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

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ijl@tcasevilla.com (Ignacio Jáuregui-Lobera).

Recibido el 7 de febrero de 2020; aceptado el 15 de febrero de 2020.

Cómo citar este artículo:

Jáuregui-Lobera I. Farmacogenética y trastornos mentales. JONNPR. 2020;5(11):1262-67. DOI: 10.19230/jonnpr.3596

How to cite this paper:

Jáuregui-Lobera I. Pharmacogenetics and mental disorders. JONNPR. 2020;5(11):1262-67. DOI: 10.19230/jonnpr.3596



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

La farmacogenética incluye el estudio de mutaciones de un solo gen y su efecto sobre la respuesta a los medicamentos, analizando las variaciones estructurales del ADN y el impacto en el metabolismo, la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos en función del hecho de que el ADN permanece estable y no cambia con el tiempo o la edad. La variación polimórfica en los genes que codifican las funciones de los transportadores, las enzimas metabolizadoras, los receptores y otras proteínas puede dar lugar a diferencias individuales en las relaciones dosis-concentración plasmática de muchos agentes terapéuticos importantes. Un término mucho más amplio se refiere a la farmacogenómica, que se centra en examinar todo el genoma para evaluar varios determinantes de las respuestas a los medicamentos. Su estudio incluye variaciones de todo el genoma y posibles interacciones complejas, así como alteraciones en la expresión génica y modificaciones post-transcripcionales (por ejemplo, proteómica) que se correlacionan con la respuesta al fármaco^(1,2). En general, la



farmacogenética se ocupa de genes individuales y su estructura, mientras que la farmacogenómica se relaciona con la función genética influenciada por el medio ambiente; ambos pueden desempeñar un papel en las enfermedades, incluido el metabolismo de los medicamentos⁽³⁾.

El advenimiento de la farmacogenómica comenzó este siglo después de la finalización del estudio del genoma humano en 2003, y la disponibilidad inmediata de nuevas tecnologías de genotipado y secuenciación, que han permitido la evaluación de todo el genoma⁽³⁾.

La farmacogenética utiliza la información genética del paciente para seleccionar el tratamiento farmacológico más apropiado, maximizando la eficacia terapéutica y minimizando los efectos adversos. En este sentido, la farmacogenética tiene como objetivo practicar una medicina personalizada. La farmacogenética facilita que el médico seleccione entre diferentes alternativas farmacológicas de forma personalizada, permite la recomendación de dosis específicas para cada paciente y ayuda a anticipar información sobre seguridad farmacológica. Además, permite aumentar el número de pacientes que responden a un tratamiento específico y ayuda a reducir el tiempo necesario para seleccionar el tratamiento más apropiado en cada caso, mejorando así la calidad de vida de los pacientes^(4,5). La Figura 1 muestra la idea básica de este enfoque.

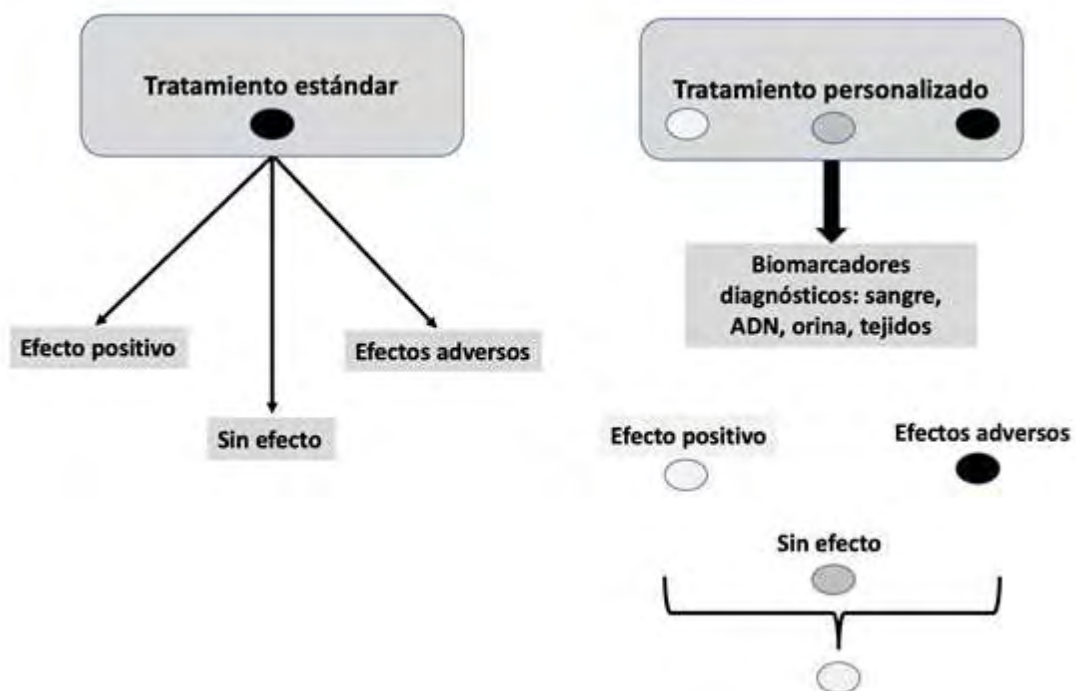


Figura 1. Tratamiento estándar versus tratamiento personalizado



La farmacogenética se basa con mayor frecuencia en el sistema enzimático citocromo P450, que se encuentra principalmente en el hígado e involucra genes que codifican la producción de enzimas citocromo P450. La respuesta a los medicamentos depende de la capacidad de cada individuo para metabolizar los medicamentos, y la mayoría de los medicamentos metabolizados por este sistema enzimático dependen de la composición genética de cada persona. Aproximadamente el 90% de todos los medicamentos son metabolizados por siete enzimas citocromo (CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2B6). En el caso de CYP2D6 (el gen CYP2D7 se encuentra en el cromosoma 22q13.1), contribuye a la metabolización-oxidación del 25% de los medicamentos prescritos con mayor frecuencia. Figura 2.

El gen CYP2D7 tiene más de 130 variantes genéticas con alteraciones que incluyen duplicaciones, polimorfismos de un solo nucleótido, defectos de empalme, deleciones y mutaciones con desplazamiento de la pauta de lectura. Como resultado de esta complejidad, se puede encontrar una actividad enzimática disminuida, aumentada o no funcional. Además, el medio ambiente puede alterar las enzimas del citocromo P450 en forma de inhibidores o inductores, así como también puede verse afectado por las interacciones farmacológicas⁽³⁾.

Las pruebas de farmacogenética para optimizar los tratamientos son relevantes en salud mental, campo en el que la FDA reconoce que el 20% de los 121 marcadores de farmacogenética son informativos para la práctica clínica con uso de psicofármacos⁽⁶⁾.

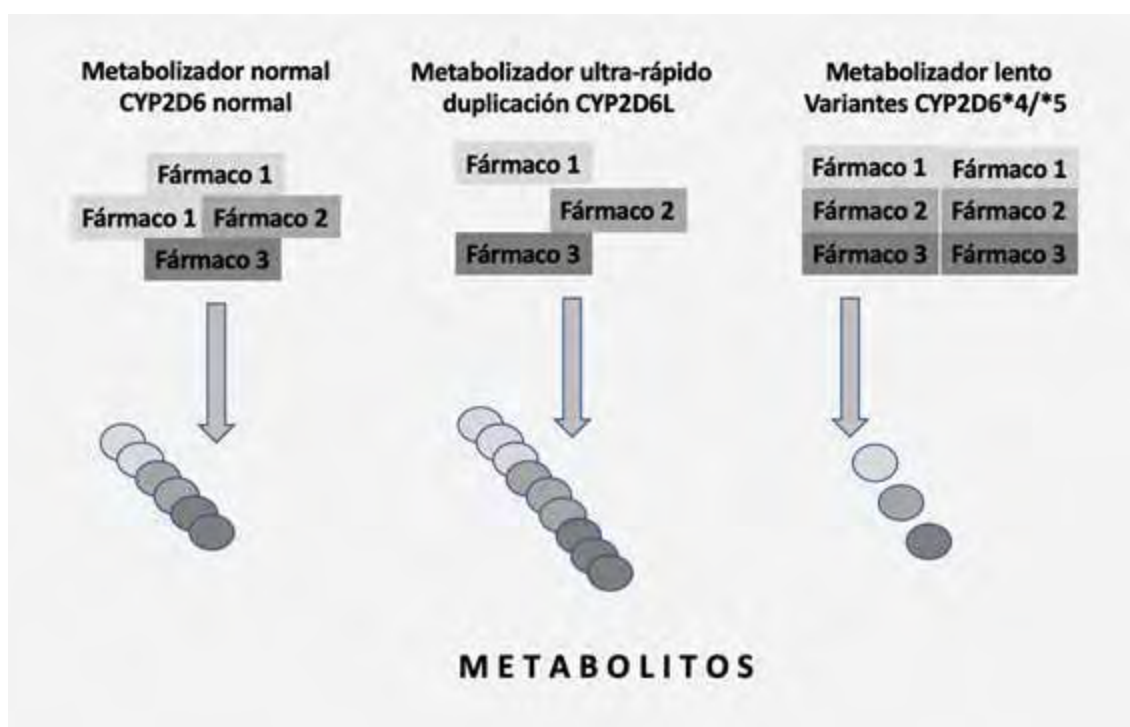


Figura 2. Metabolizadores normales, ultrarrápidos y lentos

Por lo tanto, una prescripción personalizada de medicamentos en salud mental daría como resultado:

- Una reducción de los costos financieros y personales relacionados con los efectos adversos de los medicamentos.
- Menos tiempo para seleccionar la medicación y las dosis más apropiadas.
- Menos reacciones adversas a los medicamentos.
- Menos visitas a urgencias.
- Menos medicamentos recetados.

Mediante este enfoque, es posible identificar si un individuo tiene un estado metabolizador normal, rápido o deficiente antes de recetar un medicamento específico. En este sentido, los profesionales serían más selectivos con una mayor garantía de éxito basada en el patrón genético del individuo⁽⁶⁾.

En España, el estudio AB-GEN, que incluyó 316 pacientes con depresión mayor, fue diseñado para evaluar la eficacia de Neurofarmagen® (una plataforma médica específicamente diseñada para proporcionar un medicamento personalizado en el campo de la psiquiatría basado en los análisis farmacogenéticos) en la selección del tratamiento más adecuado. La eficacia fue del 51,3% (Neurofarmagen®) frente al 36,1% (tratamiento estándar). Con respecto



a los efectos adversos después de un tratamiento de 12 semanas, los porcentajes de pacientes libres de esos efectos secundarios fueron 68.5% (Neurofarmagen®) vs 51.4% (tratamiento estándar). Neurofarmagen® incluye más de 20 antidepresivos, 12 antipsicóticos, varios ansiolíticos, estabilizadores del estado de ánimo, anticonvulsivos y otros como el metilfenidato o la atomoxetina⁽⁵⁾.

En otro estudio (estudio GENEPSI), Espadaler et al. descubrieron que el uso de Neurofarmagen® redujo el número de pacientes no estabilizados en un 40% independientemente del trastorno mental que padecieran. Este estudio incluyó a 182 pacientes con diferentes trastornos mentales con un seguimiento de 12 semanas⁽⁷⁾.

Hoy en día, la creciente lista de tests personalizados vinculados a los genes del citocromo P450 a menudo incluye otros genes que juegan un papel en el campo de los trastornos mentales (receptores de neurotransmisores, transportadores, enzimas metabólicas, funciones del canal iónico). Todos estos genes juegan un papel en los aspectos farmacodinámicos de los medicamentos psiquiátricos. Con este nuevo enfoque, los psiquiatras y psicólogos pueden usar su base de conocimientos y experiencia en los trastornos mentales en el contexto de la farmacogenética para ayudar a los pacientes y a los médicos a tomar mejores decisiones y elecciones con respecto a los planes de tratamiento y la selección de medicamentos⁽³⁾.

Referencias

1. McCarthy AD, Kennedy JL, Middleton LT. Pharmacogenetics in drug development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360:1579-1588.
2. Lesko LJ, Salerno RA, Spear BB, Anderson DC, Anderson T, Brazell C, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development and regulatory decision making: Report of the first FDA-PWG-PhRMA-Dru Safe Workshop. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:342-358.
3. Butler MG. Pharmacogenetics and psychiatric care: A review and commentary. *J Ment Health Clin Psychol.* 2018; 2:17-24.
4. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. *Drug Discov Today.* 2011;16: 852-861.
5. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depression disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2017;17:250.



-
6. Hamilton SP. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiatry*. 2015; 77:29-35.
 7. Spadaler J, Tuson M, López-Ibor JM, López-Ibor F, López-Ibor MI. Pharmacogenetic testing of the guidance of Psychiatric treatment: A multicenter retrospective analysis. *CNS Spectr*. 2016;21:1-10.




ARTICULO ESPECIAL

Francis Moore y la composición corporal


Francis Moore and body composition

Jesús M Culebras¹, Ángeles Franco-López²

¹ De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Miembro de Número y de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Académico Asociado al Instituto de España. AcProfesor Titular de Cirugía. Director, Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de NUTRICION HOSPITALARIA, España

 <https://orcid.org/0000-0003-3234-6957>

² Jefa de los Servicios de Radiología de los hospitales de Vinalopó y Torrevieja. AcProfesora de Universidad por ANECA, Alicante, España

 <https://orcid.org/0000-0001-5267-9957>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctorculebras@gmail.com (Jesús M. Culebras)

Recibido el 24 de septiembre de 2020; aceptado el 8 de octubre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Culebras JM, Franco-López A. Francis Moore y la composición corporal. JONNPR. 2020;5(11):1268-76. DOI: 10.19230/jonnpr.4000

How to cite this paper:

Culebras JM, Franco-López A. Francis Moore and body composition. JONNPR. 2020;5(11):1268-76. DOI: 10.19230/jonnpr.4000



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Una de las líneas de investigación más potentes en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Harvard bajo la dirección de Francis Moore fue el estudio de la composición corporal. Hasta los años 40 del siglo pasado no se sabía la cantidad de líquidos en el ámbito corporal ni en los distintos compartimentos, No podía valorarse el significado de las pérdidas de sodio, agua o potasio sin saber los valores basales. Importante era saber también la traslocación de líquidos y solutos en el curso de las enfermedades graves.

Los trabajos de Moore sobre composición corporal condujeron a una definición de la bioquímica de la enfermedad quirúrgica y a un conocimiento de los requerimientos de los pacientes graves o traumatizados que ha beneficiado a cirujanos, cardiólogos, internistas, pediatras, nutricionistas, y veterinarios. El



conocimiento de la composición corporal ha hecho que la cirugía se desarrolle enormemente en un marco de mayor seguridad.

Palabras clave

composición corporal; agua corporal total ; isotopos

Abstract

One of the most important lines of investigation in the Department of Surgery of Harvard University under the direction of Francis Moore was body composition. The amount of liquids in different body compartments was unknown until the forties of last century. Sodium, potassium or water losses could not be evaluated without knowing basal values. It was also important to know liquids' and solutes' translocation in the course of severe diseases.

Moore contributions about body composition contributed to a biochemical definition of surgical disease and to knowing the requirements of severe diseases or trauma patients. This knowledge has benefited surgeons, cardiologists, pediatricians, nutritionists and veterinarians. The knowledge of body composition has conducted surgery to be performed in a frame of more safety.

Keywords

Body composition; total body water; isotopes

Nos ha producido especial satisfacción revisar y aceptar para nuestra revista JONNPR el trabajo de Pérez Castillo et al sobre Composición corporal y lesiones musculoesqueléticas⁽¹⁾

Aunque en el artículo de Pérez Castillo et al el estudio de la composición corporal no se realizó con determinación directa, sino utilizando fórmulas de seis pliegues grasos que estiman la grasa corporal, me ha servido el trabajo para recordar que en la década de los años setenta del siglo pasado uno de nosotros tuvo la oportunidad de trabajar durante dos años y medio en el departamento de Cirugía de la Universidad de Harvard, dirigido entonces por *Francis Daniels Moore, Moseley Professor of Surgery*. Moore fue sin duda uno de los cirujanos más influyentes en la cirugía del mundo occidental de la segunda mitad del siglo XX

Una de las líneas más importantes de investigación que desarrolló Moore fue precisamente la determinación de la composición corporal . Hasta los años 40 del siglo pasado no se sabía la cantidad de líquidos en el ámbito corporal ni en los distintos compartimentos, extracelular, intracelular, etc. ni la cantidad de plasma ni linfa.

Los pacientes quemados se chocaban o morían en las primeras veinticuatro horas por un equivocado manejo hidroelectrolítico. Tras las intervenciones importantes o en los politraumatizados se diagnosticaba con mucha frecuencia "neumonía postoperatoria", porque el líquido administrado en exceso se acumulaba en los pulmones produciendo en realidad un



edema pulmonar. Estos errores provenían del desconocimiento de la cantidad total de agua en el organismo y en sus distintos compartimentos. No podía valorarse el significado de las pérdidas de sodio, agua o potasio sin saber los valores basales. Importante era saber también la traslocación de líquidos y solutos en el curso de las enfermedades graves. Problemas que hoy se nos antojan simples, como manejo de vómitos, deshidratación, obstrucción intestinal o íleo paralítico, eran con frecuencia letales debido al desconocimiento de la composición corporal. Los trabajos de Moore sobre composición corporal condujeron a una definición de la bioquímica de la enfermedad quirúrgica y a un conocimiento de los requerimientos de los pacientes graves o traumatizados.

Moore concibió el principio de la dilución isotópica para cuantificar los diversos componentes del organismo. Un principio sencillo: si se inyecta una sustancia marcada, de concentración conocida en un volumen fluido desconocido y se espera a que se diluya hasta estabilización, determinando la concentración final de la sustancia marcada se averigua con exactitud el volumen del fluido problema. Se trataba de encontrar las sustancias adecuadas para que se diluyeran en cada compartimento a medir y sólo en éste, de encontrar sustancias que no fueran lesivas para el organismo y que fueran susceptibles de ser medidas al final de la prueba. El primer experimento de Moore fue calcular el agua corporal del conejo con agua marcada con deuterio. El deuterio, isótopo estable del hidrogeno, no radioactivo, tiene un peso atómico de 2. El agua con deuterio se denomina, por sus características, agua pesada.

Para poder demostrar que la medición del agua corporal total utilizando deuterio ofrecía resultados exactos era necesario validarlo de alguna manera. Para ello utilizó un grupo de conejos. Los pesó, les inyectó agua pesada, esperó dos o tres horas hasta estabilización del agua pesada en el organismo y, a continuación, sacrificó a los animales, tomando una muestra de sangre para ver qué dilución había alcanzado el deuterio. El cálculo era una simple regla de tres. Pero para demostrar que el resultado era correcto a continuación lo que hizo fue desecar los animales en una estufa a 60 grados, hasta estabilización del peso seco. En ese momento no queda más agua en el organismo. Por tanto lo que falta en peso es el peso del agua del organismo

Moore, con la ayuda de isótopos trazadores radiactivos midió el agua corporal total, el agua extracelular, el volumen sanguíneo, la masa celular total, el sodio total y el potasio total. A partir de estos parámetros, mediante fórmulas, pudo calcular el nitrógeno total, el hidrógeno, la grasa corporal y el peso del esqueleto.

Moore definió la masa celular corporal (*body cell mass*) como el conjunto de células del organismo, que requieren energía y oxígeno y que producen energía, secreciones o generan el



pensamiento. Es el motor del organismo. Todo lo demás, piel, tendones, fascia, cartílago y hueso, constituye el chasis. Moore estudió la composición corporal en la salud, sus cambios con la enfermedad, el envejecimiento o en el entrenamiento.

El conocimiento de la composición corporal afecta en medicina a la actividad no sólo de los cirujanos, sino también de cardiólogos, internistas, pediatras, nutricionistas y hasta a los veterinarios. El conocimiento de la composición corporal ha hecho que la cirugía se desarrolle enormemente en un marco de mayor seguridad.

En 1963 Moore publicó el libro *The Body Cell Mass and its Supporting Environment*⁽²⁾ (Figura 1). En este libro recopila lo que fueron sus contribuciones. La obra de Moore es un auténtico pilar sobre el que asientan la medicina y cirugía modernas. En el libro describe todos sus estudios de composición corporal en pacientes quirúrgicos, en pacientes pediátricos, en obesos, en enfermedad cardíaca y durante los procesos de sepsis. Colaboran con él en este libro algunos líderes quirúrgicos que surgieron de su departamento y algunos profesores de pediatría y de medicina interna que también trabajaron en su departamento.

El libro de Moore está dividido en dos partes. La primera parte referida a materiales, métodos y valores y la segunda parte a hallazgos clínicos. Los capítulos de la primera parte, en total cuatro, se dedican a la metodología de los isótopos en el cálculo de la composición corporal, a la interpretación y cálculo de los distintos compartimentos, a los métodos estadísticos necesarios para hacer los distintos cálculos, y a la composición corporal en adultos normales. Los ocho capítulos de la segunda parte del libro se refieren a la enfermedad por desnutrición crónica y recuperación anabólica; traumatismo agudo e infección, operaciones, traumatismos abiertos, sepsis, quemaduras y fracturas; hemorragias, anemia, transfusiones; distorsiones de la tonicidad del cuerpo, hiponatremia e hiperatremia; composición corporal en enfermedad cardíaca, cambios con el manejo operatorio y no operatorio; fracaso hepático y renal; obesidad.

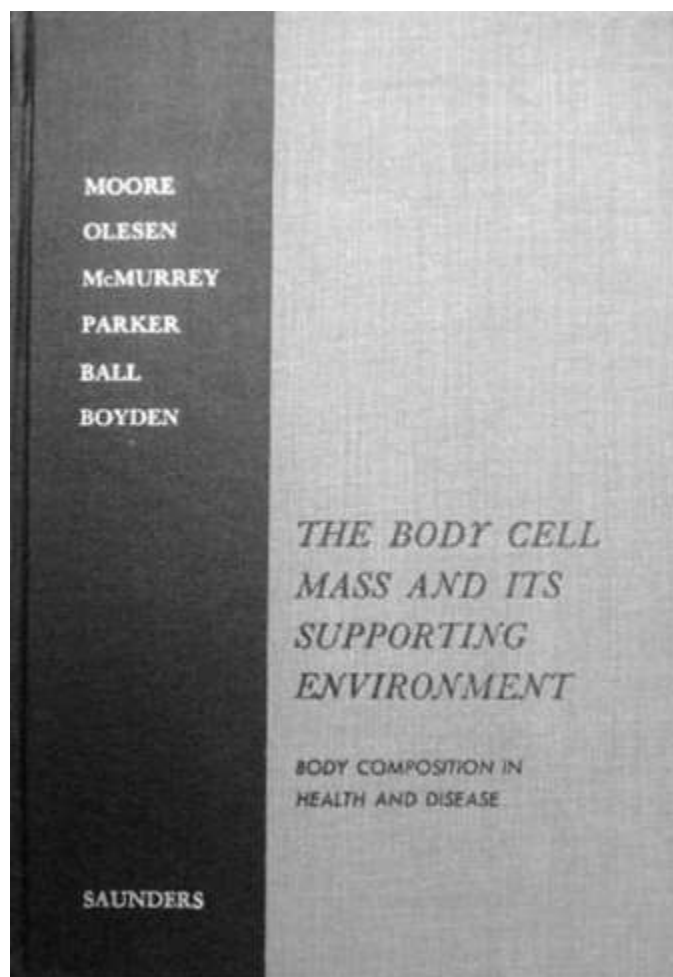


Figura 1. Portada del libro de Moore et al. *The Body Cell Mass and its Supporting Environment* (1963)

Entre las dos partes del libro suman más de 100 ilustraciones, 221 tablas y se describen más de 80 casos clínicos con cálculos de la composición corporal en distintas circunstancias. Al final hay tres apéndices en los que se muestran, de forma extremadamente detallada, los procedimientos para la separación de isótopos, las modificaciones técnicas utilizadas para disminuir la dosis y las tablas de composición corporal en sujetos normales realizadas mediante dilución múltiple y simultánea de isótopos.

Unos quince años después del inicio de los experimentos de Moore hubo un laboratorio de Investigación que puso en duda la metodología. Hace exactamente cuarenta y cinco años, en 1975, Francis Moore encomendó a uno de nosotros (JC) repetir la técnica, aunque en esta ocasión utilizando agua tritiada y el animal usado fue la rata. Salieron unos resultados espectaculares, que disiparon todas las dudas.



.En la memoria del hospital *Peter Bent Brigham*, hoy *Brigham and Women*, de 1975-1976, Moore se refiere con mucho cariño a aquel experimento:

*"El trabajo de nuestros laboratorios sobre composición corporal se remonta a siete años antes de que yo viniera al Brigham. Durante los años de la II Guerra Mundial en el Massachusetts General Hospital habíamos iniciado la medición de agua corporal total y de sales utilizando dilución isotópica. El proyecto nos fue interesando de manera progresiva a medida que surgían nuevos problemas. Nuestros métodos han sido adoptados por laboratorios de todo el mundo, habiendo traído prestigio a nuestro departamento, como se indica por el número de citas recibidas por universidades de todo el mundo durante el año pasado. Un punto interesante surgió en el pasado año (se refiere al año 1974) que fue clarificado con un trabajo elegante por el Dr. Jesús Culebras. Había sido publicado por algunos laboratorios en Tejas que la medición del agua corporal total con tritio producía unos valores falsos mucho más altos, debido a la dilución de tritio en compuestos orgánicos y en áreas de la química orgánica distintas de la fase acuosa. Solicitamos a aquel laboratorio que nos dejaran revisar sus datos y pudimos detectar unos errores en la metodología. Fue entonces posible reproducir la técnica con sus propios métodos, mejorándolos, y demostrar que el agua corporal total, medida por dilución de tritio, arroja unas cifras casi perfectas comparándola a los valores que se obtienen por desecación en animal de laboratorio. Además, los datos demuestran que la incorporación de tritio sintético a las proteínas es negligible. Estos trabajos fueron publicados en *American Journal of Physiology*^(3,4) y son una especie de reentrada histórica de nuestro laboratorio en las revistas de ciencia básica con contribuciones al estudio de investigación de la composición corporal"*

Moore describe estos experimentos, que había manifestado en varias ocasiones que le habían causado mucha satisfacción, en su libro autobiográfico⁽⁵⁾.

Transcribo lo que dice Moore (Figura 2): *Unos 15 años después, un joven cirujano y científico español, Jesús Culebras, vino a trabajar con nosotros. Utilizando la más moderna tecnología de isótopos, que había cambiado de manera drástica en los 25 años que transcurrieron desde que nosotros iniciáramos nuestros trabajos, comprobó el método de determinación de agua corporal utilizando dilución de tritio (hidrógeno radioactivo de peso atómico 3). Aunque no fueran unos experimentos terriblemente excitantes desde el punto de vista científico, fue realmente un trabajo de amor. Muchos métodos aceptados o dogmas comunes de investigación necesitan ser contrastados o redefinidos cada pocos años o descartados si no superan la prueba del tiempo. Estos importantes trabajos, refrendando la validez de nuestra metodología antigua, fueron publicados en 1977^(4,5,6)*

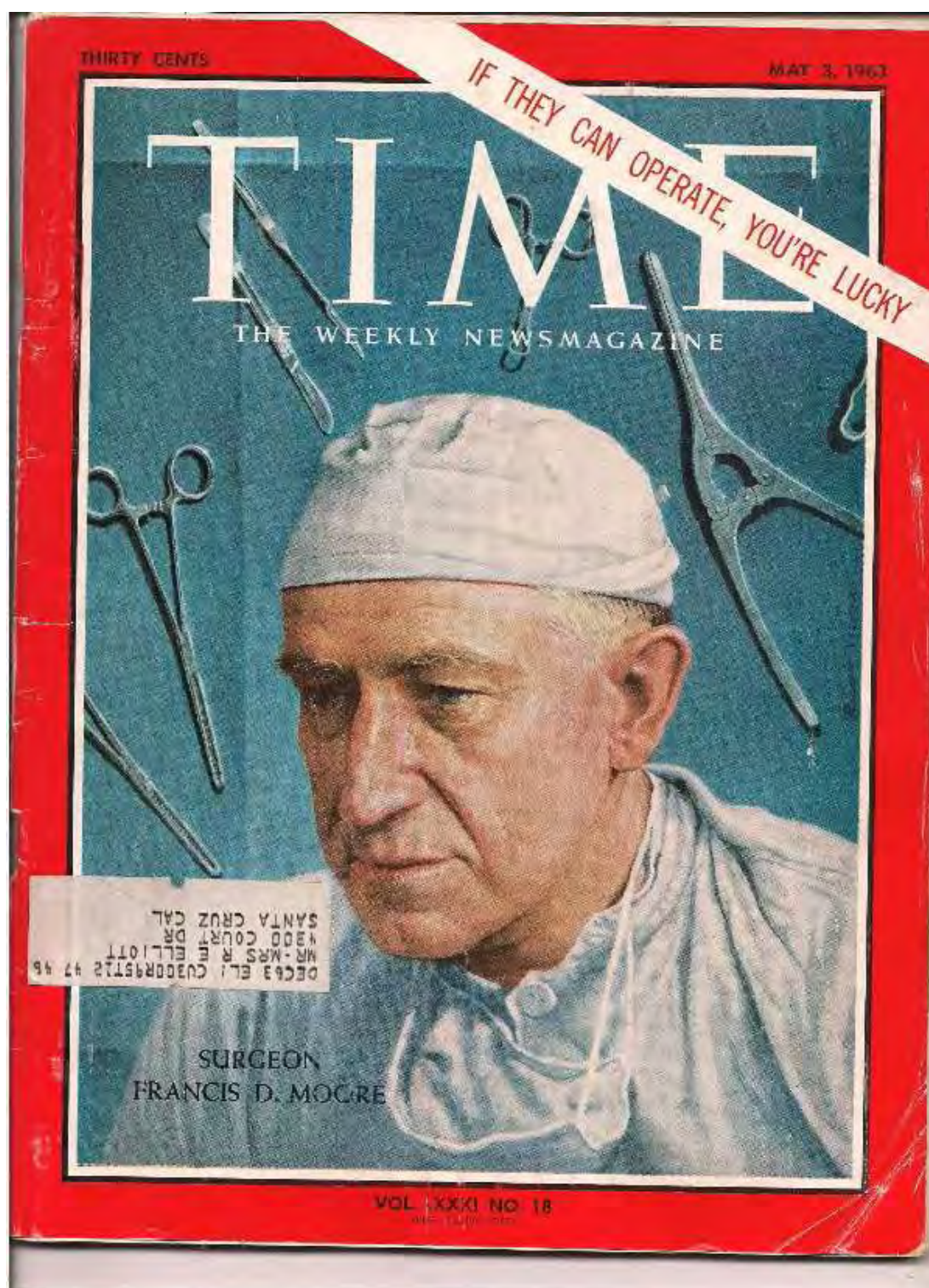


Figura 2. Imagen de Moore en la portada de la revista Time (1963)



Los descubrimientos de Moore de 1941 y 1942 sentaban las bases para lo que más adelante sería la especialidad de Medicina Nuclear, hoy indispensable en todos los hospitales.

Para corroborar la fiabilidad de sus técnicas de determinación de la composición corporal Moore planeó la prueba definitiva: hacer la determinación en seres vivos y después del óbito medir la composición por otros métodos. Para ello contó Moore con un matrimonio, ambos afectados de cáncer terminal, que se ofrecieron voluntarios para el ensayo⁽⁷⁾.

Moore hizo en ellos todos los estudios que estimó oportunos un mes antes del óbito. Para ello utilizó tritio, sodio radioactivo, potasio radioactivo, radiobromuro y radiocromato, midiendo agua corporal total, potasio intercambiable, agua extracelular, volumen eritrocitario, y volumen plasmático. A partir de estos valores y de acuerdo con sus fórmulas originales, calculó la grasa corporal total, los sólidos totales, la hidratación media del cuerpo libre de grasa, los sólidos libres de grasa, y el cociente entre potasio intercambiable total y sólidos libres de grasa. El peso del esqueleto lo calculó mediante un nomograma también diseñado por él. Después de que fallecieron realizó en ambos una autopsia exhaustiva, absolutamente original, peculiar e imaginativa. Sólo contaremos que, en lo concerniente al esqueleto, motivo central de este trabajo, lo limpió minuciosamente, retirando mediante disección todos los vestigios de músculo, grasa y colágeno. A continuación, lo introdujo en un recipiente hermético en condiciones de humedad de 100% con una colonia de escarabajos de despena del tipo de los derméstidos, traídos de África y mantenidos en el Departamento de Anatomía. Allí estuvieron los huesos durante ¡siete meses! transcurridos los cuales, volvió a pesar el esqueleto entero, lo desecó durante ocho días, lo troceó y, finalmente, lo trituyó hasta pulverización, para desecar de nuevo el polvo. En este polvo hizo los análisis posteriores, con lo que pudo demostrar la fiabilidad de sus métodos de cálculo.

Felicitemos a Pérez-Castillo et al por su trabajo y nos congratulamos de que hayan dado pie para recordar las contribuciones científicas de Francis Moore en composición corporal.

Referencias

1. Pérez Castillo R, Hernandez Cereijo A, Cereijo Yañez D, Pupo Verdecia R. Composición corporal y lesiones musculoesqueléticas: correlación en futbolistas del Equipo Social Granma. JONNPR. 2020;5(n):nnn-nn. DOI: 10.19230/jonnpr.3423



2. Moore FD, Olesen KH, McMurrey JD, Parker HV, Ball MR, Boyden CM. The body cell mass and its supporting environment: body composition in health and disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1963. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330220223>
3. Culebras JM, Moore FD. Total body water and the exchangeable hydrogen. I Theoretical calculation of nonaqueous exchangeable hydrogen in man Am J Physiol 1977; 232 (1): R54-R59.
4. Culebras JM, Fitzpatrick GF, Brennan MF, Boyden CM, Moore FD. Total body water and the exchangeable hydrogen. II A review of comparative data from animals based on isotope dilution and desiccation, with a report of new data from the rat. Am J Physiol 1977; 232 (1): R60-R65.
5. Moore FD. A Miracle and a Privilege. Recounting a Half Century of Surgical Advance, 1995 ISBN 0-309-05188-6
6. Culebras JM. Francis Moore, cirujano , maestro y lider. Ed Sever Cuesta, Valladolid2008. ISBN 978-84-691-2185-6.
http://www.nutricionhospitalaria.com/LIBRO_FRANCIS_MOORE.pdf
7. Moore FD, Lister J, Boyden CM, Ball MR, Sullivan N, Dagher FJ. The skeleton as a feature of body composition: values predicted by the isotope dilution and observed by cadaver dissection in an adult female. Hum Biol 1968; 40: 135-188




ARTÍCULO ESPECIAL

En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020

In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2020 Prize in Physiology and Medicine

Francisco J. Sánchez-Muniz¹, Jesús M Culebras², Luis Vicente-Vacas³


¹ *Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España*

 <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

² *De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Miembro de Número y de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Académico Asociado al Instituto de España. AcProfesor Titular de Cirugía. Director, Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de NUTRICION HOSPITALARIA, España*

 <https://orcid.org/0000-0003-3234-6957>

³ *Editor de Journal of Negative & No Positive Results. España*

 <https://orcid.org/0000-0002-4701-4149>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 8 de octubre de 2020; aceptado el 11 de octubre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020. JONNPR. 2020;5(11):1277-95. DOI: 10.19230/jonnpr.4028

How to cite this paper:

Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2020 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2020;5(11):1277-95. DOI: 10.19230/jonnpr.4028



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.



Es este artículo una continuación del homenaje que JONNPR dio a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en previas ediciones de 2017, 2018 y 2019⁽¹⁻³⁾. Esta iniciativa no tiene otra finalidad que recordar la importancia que alcanzan en el mundo científico los premios Nobel y poner de manifiesto los méritos que reúnen aquellos a los que el Instituto Karolinska reconoce año a año como merecedores de tan alto galardón. Este año ha recaído sobre los descubrimientos de un aspecto fundamental de la lucha contra un problema de salud mundial, la lucha contra la hepatitis que degenera en cirrosis y cáncer de hígado y que produce 400.000 muertes anuales, siendo además una de las causas más importantes de trasplante hepático⁽⁴⁾.

La noticia salió a los medios como siempre el primer lunes del actual mes de octubre, es decir el día 5 pasado por lo que está aún muy reciente la noticia y es merecedora de un homenaje. Como en años anteriores resaltaremos su importancia en el contexto de la ciencia en las últimas décadas, sin olvidar a la figura de Alfred Nobel. Al igual que en la publicación en JONNPR en 2019, queremos recordar en la importancia de rescatar del olvido aquellos Premios Nobel en Fisiología y Medicina que se otorgaron entre los años 2000 y el 2016 y queremos anunciar a nuestros lectores que se encuentra casi presta para su publicación una actualización de la importancia que tuvo y tiene el Premio Nobel concedido en 2009 a las americanas Elizabeth Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak por el descubrimiento de una enzima, la telomerasa, que ayuda a evitar el acortamiento de los cromosomas en cada división celular, jugando un papel esencial evitando el envejecimiento celular⁽⁶⁾.

Seis anuncios en seis días han hecho realidad los sueños de muchos científicos y personalidades que optan a estos premios tan prestigiosos y que han comenzado, según establece la tradición, el primer lunes de octubre con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología que entrega el Instituto Karolinska de Estocolmo. Han seguido posteriormente el de Física (martes 6), de Química (miércoles 7), de Literatura (jueves 8), de la Paz (viernes 9), cerrando el de Economía (lunes 12). Desafortunadamente, debido a la pandemia del Covid-19, aunque todo parece igual, los anuncios han sido virtuales y con una mínima presencia de periodistas acreditados.

Esta reseña de los medios es antesala de lo que tendrá lugar el diez de diciembre, fecha, que además de ser conmemorativa de la muerte de Alfred Nobel, es en la que tiene lugar la ceremonia de entrega de los premios Nobel y el reconocimiento oficial de los galardonados. Desgraciadamente dicha ceremonia tendrá este año un carácter mucho más restringido, habiéndose suprimido las ceremonias con antiguos galardonados por estos premios, los banquetes, ceremonias y por tanto mucho del boato de otros años.



Como es ya conocido por los medios de comunicación desde que se empezó a conceder el Nobel de Medicina y Fisiología hace 119 años, interrumpida solamente la tradición por las dos grandes guerras mundiales, a primeros de diciembre han ido teniendo lugar la doble ceremonia de los Premios Nobel en el Ayuntamiento de Oslo (donde se entrega el Premio Nobel de la Paz) y, horas más tarde, en el Konserthus de Estocolmo donde se conceden los demás galardones en una sencilla y elegante ceremonia a la que asisten los académicos responsable de la selección final de premiados y la familia real de Suecia⁽⁵⁾. No obstante este año se han cancelado las galas correspondientes a Estocolmo para el Premio Nobel de la Paz y en Oslo se reserva un espacio muy reducido para los asistentes en la Universidad. Como curiosidad, el premio Nobel de Medicina lo han ganado 219 personas, de las cuales solo 12 son mujeres.

Este año, a parte de las cancelaciones de los banquetes y conciertos, vendrán otras novedades. Como ya hemos comentado la ceremonia del diez de Diciembre de Estocolmo ya ha sido cancelada, por lo que cada galardonado recibirá la medalla y el diploma correspondiente en su país de residencia, llevándose a cabo una ceremonia virtual de la misma en el ayuntamiento de Estocolmo en presencia de un número reducido de personalidades. Por su parte en Oslo la entrega del Premio Nobel de la Paz se hará en presencia de una muy escasa audiencia en el Paraninfo de la Universidad⁽⁴⁾.



Figura 1. La medalla del Premio Nobel donde aparece la figura de Alfred Nobel y los años de su nacimiento y defunción.



Alfred Nobel nació el 21 octubre de 1833 en Estocolmo (Suecia) y falleció el 10 de diciembre de 1896 en San Remo (Italia) (Figura 1). Fue ingeniero e inventor, pero también escritor y soñador. Como hemos señalado de forma repetida en nuestro anteriores homenajes de 2017, 2018 y 2019 ⁽¹⁻³⁾, de sus más de 350 inventos de los que se tienen noticia, sobresalen algunos como el de la dinamita, que desde su descubrimiento ha tenido una enorme importancia en el desarrollo de las vías de comunicación. No obstante este invento también ha jugado un papel decisivo en las guerras del pasado, originado muchas muertes. A este respecto un periódico, confundiendo a Alfred con un hermano Ludving, publicó erróneamente su muerte diciendo que *el mercader de la muerte había muerto*, noticia–que posiblemente indujo a Nobel a crear el premio de la Paz, para paliar parcialmente el mal potencial que podía haber generado para la humanidad por el descubrimiento de la dinamita. Alfred Nobel, posibilitó con su fortuna, la creación de un fondo para poder premiar a aquellas personas que sobresalieran de forma determinante en los campos de la Paz, Literatura, Fisiología o Medicina, Física y Química y muy posteriormente en Economía⁽⁵⁾.

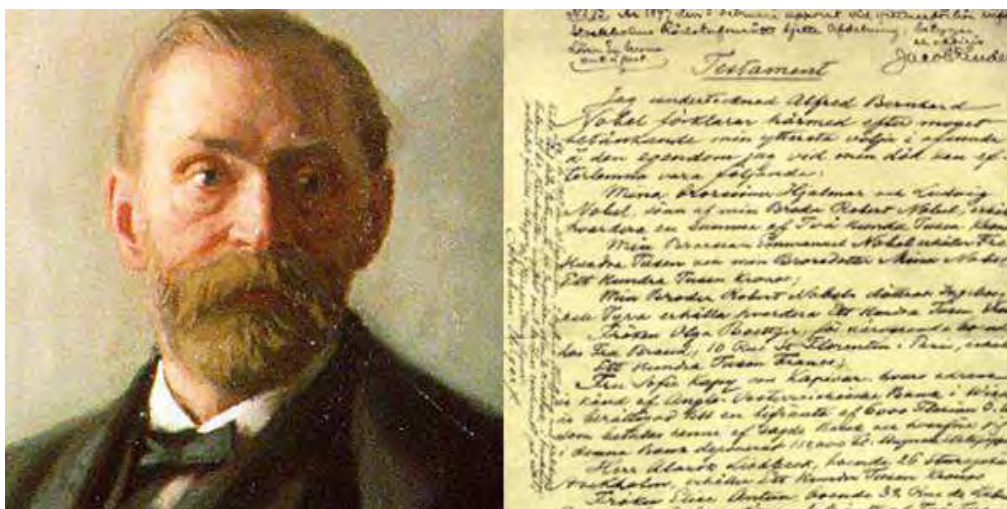


Figura 2. Alfred Nobel, inventor y fundador de los Premios Nobel junto a un fragmento de su testamento, donde se hace constar la última voluntad del inventor en relación con los Premios que llevan su nombre ⁽⁷⁾ <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefoxb&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>

Los Premios Nobel, instituidos por el químico e inventor Alfred Nobel en su testamento, y organizados y administrados desde hace más de un siglo por la Fundación Nobel⁽¹⁻³⁾, es uno de los galardones más prestigiosos del mundo y se concede tal como figura en la página oficial



del Premio *For the greatest benefits to humankind*" (traducción libre al castellano "Para mayor beneficio de la humanidad"⁽⁴⁾).

Aunque existe un procedimiento de nominación y selección donde intervienen cientos de personas e instituciones de reconocido prestigio en los diferentes ámbitos de alcance de los Premios Nobel, creemos que este año, debido a la pandemia del Covid-19, el camino recorrido hasta hoy no habrá sido un camino de rosas. Es verdad que las reuniones on-line han llegado a tener enorme protagonismo, tanto en medios científicos como no científicos, de hecho la presencialidad en muchos momentos se evita. No obstante, creemos que la pandemia habrá hecho la nominación algo más compleja.

Como siempre el comienzo de todo tuvo lugar para este último Premio Nobel en septiembre del año 2019 en el que el Comité Nobel de Fisiología y Medicina (compuesto por cinco miembros elegidos por un período de tres años según los Estatutos de la Fundación Nobel, además del Secretario de la Asamblea Nobel) envió invitaciones confidenciales a personas cualificadas en el ámbito de la Fisiología y la Medicina, para que propusieran los nombres de candidatos para el Premio Nobel de Medicina, con la limitación de que no pueden auto-votarse. Entre estas personas cualificadas se han encontrado aquellas galardonadas previamente con el Premio Nobel de Medicina, los miembros del Instituto Karolinska, los miembros de la Real Academia Sueca de las Ciencias, o profesores universitarios de los países escandinavos de Fisiología y Medicina. Las propuestas de las personas cualificadas han debido ser enviadas al Comité Nobel de Medicina antes del 31 de enero del año 2020. Ya rallando información cada vez más preocupante de Wuhan (China) y de comienzos de la pandemia en Italia, el Comité durante el mes de febrero debió examinar los nombres propuestos para los Premios Nobel de Medicina. Desconocemos si el camino habrá sido similar al de otros años en el que es norma que entre los meses de marzo y mayo, el Comité Nobel de Medicina consulte con diferentes expertos los nombres de estos candidatos preliminares. A partir de aquí la situación se habrá claramente complicado, ya que normalmente el Comité Nobel de Medicina realiza un informe recabando todos los antecedentes y lo remite a la Asamblea Nobel. En dicha Asamblea Nobel se debate sobre el informe del Comité en dos reuniones distintas.

Cada octubre, la voluntad de Alfred Nobel de premiar a los que hacen verdadera ciencia (**Figura 2**), llega como onda expansiva a nuestras universidades y laboratorios y se hace "viral" gracias a la labor instantánea de la prensa, radio, televisión y redes sociales.



Todos los premios llevan incluida una dotación económica, que este año asciende a 10 millones de coronas suecas (prácticamente un millón de euros), a repartir en caso de que haya más de un galardonado.

En cuanto a los cuatro últimos años vemos que en 2016, recayó el premio Nobel en Yoshinori Ohsumi por sus investigaciones sobre la autofagia, un aspecto que hace pensar que en la naturaleza todo tiene un porqué y que el “reciclado”, no es sólo un proceso de limpieza, es un proceso complejo, controlado por genes, que permite la renovación y asegurar la vida y la calidad de la misma. El concepto “comerse así mismo” nacido en la década de los 60 del siglo XX, tuvo su reconocimiento 50 años más tarde.

Posteriormente, el dos de octubre de 2017 apareció en los medios la noticia “Tres americanos, descubridores del “reloj interno” del cuerpo, Nobel de Medicina 2017”. Estos autores señalaron que cada célula tenía un reloj interno autorregulado que. La comunidad científica ha constatado desde entonces la importancia de este mecanismo en la salud humana, que hace más eficaz los procesos metabólicos y homeostáticos, permitiendo que la vida, desde lo unicelular hasta nosotros mismos, sea algo más previsible y controlable. No cabe duda de que estos genes son heredables, pero su expresión y por tanto los procesos que codifican y controlan son modulados por factores epigenéticos, entre los que destaca el ambiente y la nutrición.

En 2018, el premio Nobel recae sobre un aspecto relacionado con la capacidad inmunológica del organismo y se otorga a James P. Allison y a Tasuku Honjo por su descubrimiento de la terapia contra el cáncer mediante inhibición de la regulación inmune. La aplicación de los descubrimientos de ambos de forma sinérgica ha abierto una puerta increíble, donde se ensayan ya múltiples remedios basados en la terapia inhibitoria sobre células cancerígenas conocida como “terapia de punto de control inmunitario”⁽⁶⁾ ha cambiado las perspectivas y el pronóstico para ciertos grupos de pacientes con cáncer en estado avanzado, aunque en algunos casos debido a una hiperactividad en la respuesta inmune puede conducir a reacciones autoinmunes. Estudios clínicos recientes indican que la terapia conjunta, dirigida tanto a CTLA-4 como a PD-1, puede ser más segura como se ha encontrado en pacientes con melanoma.

Posteriormente a primeros de octubre de 2019 el Instituto Karolinska hizo público el premio for “*discovery of how cells sense and adapt to oxygen availability*” y lo hizo de forma conjunta para William G. Kaelin, Sir Peter Ratcliffe y Gregg L. Semenza. El secretario de la Fundación Nobel, señalaba en la presentación de los nominados al Premio de Medicina en 2019 que “los tres científicos habían logrado con sus estudios identificar la maquinaria



molecular que regula la actividad de los genes en respuesta a los niveles cambiantes de oxígeno y con ello han establecido la base para entender cómo los niveles de este gas tan vital afectan el metabolismo celular y a la función fisiológica, lo que "allana el camino en el desarrollo de nuevas estrategias para combatir la anemia, el cáncer y otras muchas enfermedades. "Se trata de un mecanismo biológico fundamental que, en el cuerpo humano, regula -entre otras funciones- el desarrollo embrionario, la respiración, el metabolismo, la respiración, la inmunidad o la respuesta a la actividad física. Siendo un mecanismo tan básico, resulta interesante que esté involucrado además en múltiples enfermedades como el cáncer, el ictus cerebral, el infarto de miocardio o la anemia", continuó, la Fundación Nobel. La investigación de estos premiados recuerda a una historia por entregas, cuyos capítulos se publicaron uno tras otro entre 1991 y 2001, como si de una serie por episodios se tratara y tiene como protagonistas principales a tres moléculas: la hormona eritropoyetina (EPO), el Factor inducible por hipoxia (HIF) y la proteína Von Hippel-Lindau (VHL).

Este año 2020, la Asamblea Nobel del Karolinska Institutet ha decidido otorgar el Premio Nobel de Fisiología o Medicina conjuntamente a **Harvey J. Alter, Michael Houghton y Charles M. Rice** "por el descubrimiento del virus de la hepatitis C", por su contribución decisiva a la lucha contra la hepatitis que se transmite a través transfusiones de sangre, un grave problema de salud a nivel mundial que causa cirrosis y cáncer de hígado en personas de todo el mundo. Harvey J. Alter, Michael Houghton y Charles M. Rice realizaron descubrimientos fundamentales que condujeron a la identificación de un nuevo virus, el de la hepatitis C⁽⁴⁾.

Thomas Perlmann, secretario general del Comité Nobel y de la Asamblea Nobel, dijo en rueda de prensa que había podido ponerse en contacto con dos de los tres galardonados, los cuales al enterarse de la noticia, se mostraron "extremadamente sorprendidos, felices y casi sin palabras".

De manera muy breve y basándonos en datos bibliográficos aportados en la página del Premio Nobel⁽⁴⁾ y en otras a las que hemos tenido acceso muy recientemente, comentaremos los principales hitos relacionados con el descubrimiento del Virus de la hepatitis C.

Según un comunicado de la Asamblea del Nobel en el Instituto Karolinska, Harvey J. Alter, nació en 1935 en Estados Unidos, recibió su título de medicina en Universidad de Rochester y trabajó en el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés). Michael Houghton, nació en Reino Unido en 1949, recibió su doctorado en el King's College de Londres y actualmente preside la investigación de excelencia en virología en Canadá. Por su parte Charles M. Rice, nació en 1952 en Estados Unidos y recibió su título de doctorado del Instituto de Tecnología de California y está trabajando en la Universidad Rockefeller en Nueva York.



Thomas Perlmann secretario del Comité Nobel, junto al atril, anuncia los ganadores del Premio Nobel de Medicina 2020 (fotografía de Wei Xuechao/Xinhua)

Según ha destacado la Academia sueca durante la ceremonia de anuncio de los laureados, el descubrimiento de este trío estadounidense-británico-estadounidense “ha salvado millones de vidas” y “sus contribuciones han sido decisivas para combatir la hepatitis transmitida por la sangre, una enorme amenaza de salud global que causa cirrosis y cáncer de hígado en todo el planeta”.

El descubrimiento de este virus ha permitido desarrollar tests sanguíneos muy sensibles que permiten detectar la mayoría de muestras de sangre infectadas por el virus y evitar así la trasmisión de la infección. También ha hecho posible desarrollar fármacos antivirales que “por primera vez en la historia permiten que la enfermedad se cure, lo que abre la puerta a poder erradicar el virus de la hepatitis C del planeta”, en palabras de la Academia sueca.

Cinco son los virus que actualmente se conocen pueden causar hepatitis. De ellos el B y el C causan inflamación crónica del hígado. El virus de la hepatitis A se transmite principalmente a través de agua o de comida contaminada y causa una infección relativamente leve que se resuelve sin medicación en unas dos semanas y confiere inmunidad de por vida.



Sin embargo la sangre y otros fluidos corporales son la vía fundamental de transmisión del virus de la hepatitis B, el cual puede producir una enfermedad hepática mucho más grave, con inflamación crónica y derivar en cirrosis y cáncer hepático. Es por ello que hasta finales de los años 70 del siglo pasado, el riesgo de contaminación del virus de la hepatitis por una transfusión era enorme, y en términos de la Academia sueca “una ruleta rusa”. A finales de los años 70, Harvey J Alter logró identificar una nueva hepatitis que llamó “hepatitis no-A, no-B. Dicha enfermedad se producía al transfundir sangre de pacientes infectados a chimpancés, siendo el aspecto patológico la inflamación hepática que no remitía sin tratamiento como la A o con los tratamientos usuales empleados en la hepatitis B.

Por su parte Michael Houghton logró secuenciar al virus y descubrió que se trataba de un virus de tipo flavivirus, al que denominó virus de la hepatitis C.

La importancia de tal descubrimiento llevó a Charles M Rice, especialista en virus, en la Universidad de Rockefeller en Nueva York (USA) a demostrar que ese flavivirus era efectivamente el causante de algunas hepatitis no-B transmitidas por transfusiones sanguíneas. Rice logró que los chimpancés a los que se había inyectado secuencias nucleotídicas específicas del virus desarrollaran la hepatitis C.

Una visión personal sobre el camino del Nobel concedido a la Hepatitis C

El Nobel, con su reconocimiento a la excelencia empuja a leer y a animar a nuestros compañeros y discípulos a que conozcan algo más sobre la noticia y su importancia científica. Pero también es importante recordar e insistir que en el camino del Nobel nada es fácil, ya que muchas actividades de años terminan en fracaso, donde la búsqueda de objetivos estrictamente prácticos generará una enorme cantidad de actividades aparentemente inútiles o consideradas “inútiles” por no ser rentables, y que el tiempo el azar, o la codicia las pone finalmente en manos afortunadas que saben hacer “útil” lo aparentemente “inútil”.

Este Premio, rodeado de anécdotas, de pequeñas o grandes errores, injusticias o anacronismos, es cada año un soplo de esperanza para muchos. No obstante, es paradójico, como nos dice Flexner⁽⁸⁾, que en un mundo saturado de odios irracionales que amenazan a la propia civilización, algunos hombres y mujeres se alejen de esta tormenta venenosa y se entreguen a la extensión del conocimiento, al alivio de los que sufren, a la cura de las enfermedades. Corren tiempos donde se miden los descubrimientos solo por su utilidad, atando la aventura humana del saber a una conveniencia sin dejar liberar el espíritu. Wilhelm



von Waldeyer en sus “Recuerdos” [citado por Flexner⁽⁸⁾] refiere que entre sus estudiantes se encontraba un joven pequeño, discreto y autosuficiente de 17 años llamado Paul Ehrlich que en la asignatura de Anatomía le gustaba “jugar”, “probar” tiñendo. El propio Wilhem comentaba que la idea de utilidad nunca cruzaba por la mente de Ehrlich, era interés, curiosidad, sentido profundo de saber, motilidad puramente científica, no utilitaria. Sin embargo la ciencia se benefició de que los experimentos de Ehrlich utilizados por Weigert, un compañero de estudios, llegaron al equipo de Koch y fueran utilizados para teñir bacterias y contribuir a reconocerlas y diferenciarlas. El propio Ehrlich desarrolló la técnica de tinción de frotis sanguíneos que sirve para estudiar la morfología de los leucocitos y eritrocitos y que ayuda de forma determinante al diagnóstico de muchas alteraciones hematológicas. De este modo un “juego aparentemente inútil” se convirtió en un arma de diagnóstico cotidiano en la medicina práctica de los hospitales. Ehrlich cuya curiosidad rayaba en lo especulativo, se dedicó posteriormente al estudio de la sífilis hasta conseguir una solución útil, la Arsfenamina o Salvarsán, descubrimiento que le valió nada menos que el Premio Nobel de 1908⁽⁹⁾.

Queremos insistir de nuevo que muchos descubrimientos centrales en Medicina, por ejemplo el descubrimiento por Banting de la insulina, el de Minot y Whipple de la bondad del extracto de hígado en el tratamiento de la anemia perniciosa, tuvieron su origen en multitud de conocimientos inútiles que habían acumulado muchos estudios de científicos “puros” realizados solo por el placer de probar, y que por suerte los escogidos (no sin esfuerzo) pensaron que había llegado el momento de plantear su utilidad⁽⁸⁾.

Pero no es nuestra idea en este homenaje de restar ni un ápice al mérito de los galardonados, por ello debemos recordar historias pasadas de los Premios Nobel ilumina nuestro asombro actual al recordar, como la ciencia, la propia humanidad han ido evolucionando. Relacionado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina del 2020, debemos señalar que en la década de los años 60 del siglo XX, el investigador Baruch Blumberg descubrió que el virus no-A, no-B virus estaba detrás de un tipo de hepatitis que desarrollaban muchos pacientes tras recibir una donación de sangre. Este descubrimiento le valió el Nobel de Medicina en 1976.

Como colofón a este homenaje, señalaremos que las relaciones, aparentemente sencillas, destacadas por la Academia Nobel tienen en la actualidad importantes implicaciones farmacológicas no sólo bajo el punto de vista de la cirrosis, del cáncer, sino de otras afecciones donde los cambios en el fisiologismo hepático tiene auténtico protagonismo⁽¹⁰⁾.

La hepatitis, o inflamación del hígado, ha sido durante mucho tiempo parte de la historia de la humanidad. Lamentablemente, los síntomas son comunes en muchos individuos:



dolor abdominal, cansancio, ictericia y, en muchos casos graves, insuficiencia hepática y muerte. La historia de la hepatitis C desde el descubrimiento hasta su curación se parece a la trama de una novela de misterio. Comienza con un desconcertante quién lo hizo, seguido de una larga búsqueda del sospechoso y, finalmente, esfuerzos rigurosos para someter al culpable. Muchos de estos esfuerzos fueron encabezados por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney (NIDDK) y, aunque la historia no está acabada, los resultados de la batalla contra la hepatitis C puede definirse de muy exitosa en la investigación científica⁽¹⁰⁾.

Un culpable desconocido

No fue hasta el siglo XX cuando se descubrió que la mayoría de los casos de hepatitis eran causados por virus que infectan las células del hígado. En la década de los 60 y principios de los 70 del siglo pasado, se consideró que la hepatitis viral representaba dos enfermedades distintas bajo el punto clínico y epidemiológico: hepatitis infecciosa y hepatitis sérica⁽¹¹⁾. La hepatitis infecciosa o hepatitis A, se caracterizaba por un período de incubación corto (1 a 3 semanas), transmisión fecal-oral, un alto grado de contagio y por ser una enfermedad aguda autolimitada que podría prolongarse y ser grave (e incluso fatal) pero que no resultaba en hepatitis crónica o cirrosis. La "hepatitis A" se transmitía por contacto de persona a persona o mediante agua o alimentos contaminados, tenía un período de incubación corto y resultó en una enfermedad aguda (temporal pero grave).

Por su parte la hepatitis sérica, o hepatitis B, presentaba un período de incubación más largo (1-3 meses), era de transmisión parenteral o sexual, de bajo grado de contagio y definida por ser una enfermedad aguda, generalmente autolimitada, pero que podía ser grave o fatal, pudiendo resultar en infección crónica, hepatitis crónica e incluso cirrosis.

Esta dualidad fue apoyada por estudios de transmisión en humanos⁽¹¹⁾ y por el descubrimiento de que el antígeno Australia era parte integrante del virus de la hepatitis B (VHB)⁽¹²⁻¹⁴⁾. El desarrollo de pruebas sensibles para el antígeno Australia, posteriormente denominado HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B), proporcionó un medio de diagnóstico y detección que podría aplicarse a las donaciones de sangre para prevenir la hepatitis postransfusional⁽¹⁵⁾. Dado que muchos casos de hepatitis parecían provenir de transfusiones de sangre, la identificación de los virus, en particular el agente sanguíneo que causaba la hepatitis B, se volvió imperativa. Si se conocía el virus, se podía examinar el suministro de sangre para prevenir la propagación de la enfermedad. El cribado de HBsAg en las sangres de donantes, sin embargo, condujo a una disminución de sólo el 25-50% en



hepatitis postransfusional⁽¹⁶⁾. Los casos residuales se consideraron debidos a hepatitis A o hepatitis B que no habían sido detectados por los ensayos serológicos disponibles en ese momento.

Sin embargo, a mediados de la década de 1970, los investigadores de los NIH en la Sección de Hepatitis del Laboratorio de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) habían identificado el virus de la hepatitis A y, en colaboración con el Centro Clínico de los NIH División de Medicina Transfusional, demostraron que los casos restantes de hepatitis no eran ni hepatitis A ni hepatitis B, por lo que había muchas posibilidades de que se tratara de un tercer virus. Al igual que la hepatitis B, esta enfermedad recién identificada podría contraerse a través de la sangre infectada y podría provocar una infección crónica y cirrosis hepática. Sin embargo, la probabilidad de enfermedad crónica en adultos era mucho mayor que con la hepatitis B. Además, a diferencia de la hepatitis B, las personas con esta enfermedad rara vez experimentan síntomas agudos, lo que podría significar que la enfermedad podría pasar a un estado crónico antes de que una persona presentara síntomas signos de que incluso estaba infectado. Durante los siguientes 15 años, no se identificó al “sigiloso” culpable de esta enfermedad, por lo que la enfermedad se denominó simplemente hepatitis no-A, no-B.

La hepatitis no-A y no-B

Incluso sin un agente identificable, las características clínicas y epidemiológicas de la hepatitis no-A, no-B estaban bien definidas⁽¹⁷⁾. La enfermedad se debía a un agente transmisible, probablemente un virus, de 40-60 nm de tamaño, con envoltura, sensible al calor y que sufría inactivación por el cloroformo. La enfermedad se transmitía por sangre e inyecciones, consumo de drogas, pero rara vez por exposición sexual o materno infantil. La infección aguda tendía a ser leve y asintomática, pero también podía causar ictericia y hepatitis severa. También conviene destacar que la hepatitis no-A, no-B aguda conducía frecuentemente a una hepatitis persistente y crónica, y en algunos casos producía cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Posteriormente se demostró que la infección aguda por el virus no-A, no-B provocó una infección persistente en al menos el 75% de los casos, convirtiéndose en el mundo occidental en la causa más común de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Mientras los científicos buscaban al misterioso “nuevo agente”, sus esfuerzos también se concentraron en el tratamiento. Los primeros medicamentos que se probaron fueron



aquellos que habían demostrado ser eficaces contra una amplia gama de virus. En particular dado que los pacientes con hepatitis B respondían con bastante éxito al interferón alfa (IFN α), se probó como una herramienta terapéutica contra el virus no identificado que causaba la hepatitis no-A y no-B. El nombre de interferón, sustancia, producida por las células del sistema inmune, proviene del concepto de "interferir" en la replicación del virus, protegiendo a las células contra la infección.

En 1984, los científicos del Programa de Investigación Intramural del NIDDK dirigieron un estudio piloto de interferón en 10 pacientes en el Centro Clínico de los NIH en Bethesda, Maryland⁽¹⁸⁾. Los pacientes recibieron dosis diarias durante 16 semanas y se controló la salud de su hígado analizando su sangre para detectar los cambios en la enzima alanina-amino transferasa (ALT), un marcador de daño hepático. Los resultados del ensayo fueron contundentes: la mayoría de los pacientes mostraron mejorías indudables en el hígado después de un mes de tratamiento. Los pacientes recayeron cuando se interrumpió el tratamiento con interferón después de 4 meses; sin embargo, una vez que se reinició el tratamiento, la salud de su hígado volvió a mejorar y se mantuvo normal incluso después de que la dosis se redujo gradualmente y luego se detuvo después de un año completo [para más detalles consultar la revisión de Pawlotsky y col.⁽¹⁹⁾]. Algunos de los pacientes tuvieron solo respuestas mínimas a la terapia con interferón, otros respondieron inicialmente para recaer después. No obstante, la mitad de los pacientes en el ensayo no mostraron signos de infección hepática en los seguimientos que finalmente se extendieron de 10 a 25 años. Estos fueron los primeros pacientes que se curaron de la enfermedad que posteriormente se conocería como hepatitis C.

A pesar de estos beneficios, la disparidad de resultados derivados de otros estudios moderó las expectativas con el interferón. En general los pacientes que lograban una adecuada tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) no tenían virus detectable durante al menos 24 semanas después de suspender el tratamiento, lo que significaba que había una probabilidad muy alta de que el tratamiento hubiera tenido éxito y el paciente no mostrara recidivas.

El tratamiento con interferón solo arrojó típicamente tasas de RVS de menos del 20 por ciento. Sin embargo, la combinación de interferón con otros medicamentos antivirales resultó prometedora. Uno de estos medicamentos, la ribavirina, había sido probado por primera vez por investigadores del NIDDK como una terapia independiente, pero solo habían tenido un efecto modesto y temporal en los niveles de virus. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que una combinación de interferón y ribavirina era superior a solo interferón, mostrando tasas de RVS del 30 al 40 por ciento^(20,21). Otra mejora se produjo cuando los científicos modificaron



químicamente el interferón para incrementar su vida media y lograr que durara más tiempo en el cuerpo. Con tasas de RVS del 55 por ciento, este interferón modificado con polietilenglicol (peginterferón), combinado con ribavirina, se convirtió en el estándar de tratamiento para los pacientes con hepatitis C^(22,23).

Los resultados de estos estudios también mostraron que se necesitaba más investigación. Si bien la terapia basada en interferón fue generalmente exitosa para más de la mitad de los pacientes, generalmente estuvo acompañada de efectos secundarios como fiebre, fatiga, dolores musculares y depresión que a menudo limitaban la dosis y la duración de los tratamientos. Sin embargo, estos ensayos iniciales proporcionaron información importante sobre cómo el virus respondía (o resistía) a la terapia y proporcionaron pistas importantes sobre la biología y la resistencia del virus, que resultó útil a la hora de diseñar terapias basadas en tratamientos más eficaces.

El descubrimiento del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis no-A, no-B fue identificado en 1989 por científicos de la empresa de biotecnología de California llamada Chiron que colaboraban con investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La investigación confirmó que se trataba de un nuevo virus, al que se le llamó oficialmente virus de la hepatitis C o VHC. Este avance histórico en la medicina permitió el desarrollo de pruebas para detectar el VHC, que se aplicaron rápidamente para controlar las donaciones de sangre y evitar la presencia e infección por VHC al recibir una transfusión sanguínea. La identificación del VHC también condujo a estudios adicionales, realizados por investigadores financiados por el NIAID, NIDDK y otros, para determinar su estructura molecular. Se trataba de un virus ARN, de polaridad negativa, formado por una cadena simple, circular y corta, con una cápside icosaédrica y con envoltura que correspondía a la envoltura del virus de la hepatitis B o HBsAg (por lo que requería de la infección con este virus para su desarrollo). Esto fue crucial para el diseño de medicamentos que interactuarían específicamente con componentes del virus e inhibirían su replicación. La identificación del virus también permitió un diagnóstico más preciso y una mejor percepción de su prevalencia; de hecho, finalmente se determinó que el VHC era la causa más común de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado en el mundo occidental⁽¹⁹⁾.

La aplicación de nuevas pruebas directas para la presencia de VHC mostró que la terapia con interferón reducía el nivel de virus en la sangre y lo que era más importante, los pacientes que tuvieron una respuesta clínica al tratamiento y no recayeron se volvieron también



negativos para el VHC y se curaron de su infección viral crónica. Las pruebas de ARN del VHC en sangre fueron clave para el progreso futuro del tratamiento, porque demostraron que una pérdida sostenida del ARN del VHC durante 12 semanas después de suspender el tratamiento era un criterio de valoración fiable de la eficacia del mismo. La evaluación del RVS se convirtió en punto obligado de referencia para los ensayos clínicos de nuevos tratamientos. También dio lugar que para que se produjera la aceptación de una nueva terapia, las tasas de RVS debían ser mayores que las conseguidas con la combinación de peginterferón y ribavirina.

El estudio de la composición genética del VHC reveló que el virus tiene varios genotipos o variedades genéticas, y estos determinan la eficacia con la que el virus responde a la terapia. Una contribución importante fue el descubrimiento, por medios de estudios de asociación de genoma completo (GWAS), de la existencia de un solo polimorfismo de nucleótidos ubicados “aguas arriba” del gen de la interleucina-28B (IL28B) fuertemente asociado con la probabilidad de una RVS después de la terapia con PegIFN- α y ribavirina. También se encontró que el genotipo 1 era más común pero más resistente a la terapia con interferón que otros genotipos⁽²⁴⁾. El polimorfismo del nucleótido rs12979860 fue un buen predictor de RVS en pacientes infectados con el genotipo 1 que recibían esta terapia⁽²⁴⁾. Por su parte el genotipo IL28B estaba fuertemente asociado con el origen étnico y era un marcador genético de la capacidad de respuesta al IFN del paciente⁽²⁴⁾. Más recientemente, otro polimorfismo se identificó en la misma región, que afectaba la codificación de una nueva proteína, cuyo nombre era IFN-k4, y también al aclaramiento espontáneo del VHC con la respuesta a la terapia basada en IFN- α ⁽²⁵⁾. Sin embargo, a nivel individual, se lograba una mejor predicción mediante el seguimiento de cinética viral en tratamiento. Es decir, la identificación de diferentes genotipos significó que los investigadores pudieron predecir y adaptar mejor las terapias, y proporcionó una explicación de por qué algunos participantes de ensayos clínicos tuvieron mejores resultados con peginterferón que otros^(24,25). Otra consecuencia importante de la identificación del VHC fue que se logró analizar los componentes moleculares del virus y determinar cuáles podrían ser objetivos ideales para los medicamentos. Estos objetivos potenciales incluían la polimerasa del VHC, crucial para la replicación del material genético del virus; una enzima llamada proteasa que utiliza el virus para procesar sus componentes antes del ensamblaje; y una proteína llamada NS5A, que parece tener varias funciones importantes en la replicación del virus, incluida la regulación de la respuesta celular al interferón⁽¹⁰⁾.

Mientras que los científicos trabajaban para caracterizar el VHC, también avanzaban en su tratamiento. Un gran paso hacia el diseño de fármacos se produjo en 2005, cuando tres



grupos diferentes de investigadores, incluidos los investigadores del NIDDK, hicieron en el laboratorio crecer el virus en células. Esto permitió conocer el ciclo de vida del VHC y la identificación de componentes virales esenciales.

Posteriormente se desarrollaron terapias diseñadas específicamente para bloquear la replicación del VHC dirigiéndose directamente a partes del virus. Si bien las terapias ampliamente antivirales como el interferón y la ribavirina fueron algo efectivas, los efectos secundarios hicieron que los tratamientos fueran difíciles de tolerar. Por tanto, todo se orientó posteriormente a diseñar medicamentos que atacaran específicamente al VHC y a las células infectadas por el virus, minimizando en gran medida el daño a otras partes del cuerpo.

Zero interferon en el virus de la hepatitis C

La era de los antivirales de acción directa (AAD) que se dirigen específicamente al VHC comenzó en 2011 con la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE. UU. de los primeros inhibidores de la proteasa^(10,19). Estos medicamentos, telaprevir y boceprevir, junto a otros medicamentos similares aprobados posteriormente, se dirigieron a la proteasa del VHC que es fundamental para la replicación viral. Cuando se usaron junto con peginterferón y ribavirina, los inhibidores de la proteasa produjeron tasas de RVS de hasta el 75 por ciento⁽²⁶⁾. Sin embargo, esta triple terapia estuvo acompañada de efectos secundarios adicionales a los ya presentes con peginterferón y ribavirina. No obstante, el éxito de los inhibidores específicos de proteasa del VHC demostró que el virus presentaba vulnerabilidad.

Durante los siguientes años se desarrollaron y probaron más medicamentos nuevos contra el VHC. Estos nuevos fármacos incluían sofosbuvir y dasabuvir, que interferían con la actividad de la polimerasa del VHC⁽¹⁹⁾. Los miembros de una segunda clase de medicamentos, ledipasvir y daclatasvir, se dirigieron a la región NS5A del virus, interaccionando con una proteína estructural crítica para la replicación viral. Muchos de estos medicamentos se probaron inicialmente junto con peginterferón y ribavirina, o en combinación con un inhibidor de proteasa. Generalmente, los resultados dieron tasas de RVS de al menos el 80 por ciento.

Con el éxito de las terapias ADD se hizo evidente que cuando varias fármacos se usaban en combinación, el interferón ya no era necesario, evitando con ello los muchos efectos secundarios que se producían con la terapia basada en peginterferón. Estos regímenes totalmente orales también abrieron la posibilidad de tratamiento en personas en las que no se podía administrar peginterferón de forma segura. Quizás la combinación de ADD más exitosa



fue la de sofosbuvir y ledipasvir; con estos dos medicamentos, las tasas de RVS superaron el 99 por ciento⁽²⁷⁻²⁹⁾.

No nos cabe duda de que en estas líneas no podemos hacer un análisis más pormenorizado del actual tratamiento de la hepatitis C, y que aumentar su extensión borraría el auténtico enfoque de esta editorial. Por ello creemos que algún especialista en farmacia clínica podría desarrollar con mucho mejor detalle las bases del tratamiento actual de la Hepatitis C en España y en otros países.

Hay que señalar que los medicamentos actuales son muy prometedores, pero los costos de los tratamientos ADD aprobados por la FDA más exitosos son extremadamente altos, lo que representa un obstáculo significativo para muchas personas con la enfermedad.

La vacuna. El futuro de la terapia contra la hepatitis C

Con tasas tan elevadas de éxito con los tratamientos actuales, podría parecer que la historia de la hepatitis C está prácticamente escrita, pero realmente aún no se ha terminado. Una vacuna contra la hepatitis C haría que la prevalencia de la enfermedad y la morbi-mortalidad asociadas cayeran en picado, pero los esfuerzos para producir una vacuna, aunque todavía están en marcha, aún no han tenido éxito. Si bien las hepatitis A y B tienen vacunas, el virus de la hepatitis C es más variable que cualquiera de estos dos virus, lo que, junto con otros factores, complica los esfuerzos del desarrollo de vacunas.

Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR 2017; 2(11): 577-580.
2. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2018 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR 2018; 3(11): 857-665.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. We pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2019 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2020;5(3):236-45. DOI: 10.19230/jonnpr.3451
4. Premio Nobel de Medicina 2020: Página Oficial.
<https://www.nobelprizemedicine.org/the-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-2020/>



5. Rincón del vago <https://www.rincondelvago.com/informacion/premios-nobel/>
6. Nobel de Medicina por investigación celular - BBC News Mundowww.bbc.com › 2009/10 › 091005_nobel_medicina_jp
7. <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&og>
8. Flexner A. La utilidad de los conocimientos útiles. En: La utilidad de lo inútil. Manifiesto. Ordina N (ed.). Acantilado, Barcelona, 2013; pp153-171.
9. Ehrlich P. www.historiadelamedicina.org
10. Research Update, june 9, 2016. Story of discovery: hepatitis C: from non-A, non-B hepatitis to cure.
11. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. JAMA 1967;200:365–373.
12. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. JAMA 1965;191:541–546.
13. Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis. New light on an old disease. JAMA 1970;212:1019–1029.
14. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci U S A 1968;60:814–821.
15. Gocke DJ. A prospective study of posttransfusion hepatitis. The role of Australia antigen. JAMA 1972;219:1165–1170.
16. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, Lander JJ, Feinstone SM, Morrow AG, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. Ann Intern Med 1972;77:691–699.
17. Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. Gastroenterology 1983;85:439–462.
18. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986;315:1575–1578.
19. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. J Hepatol 2015; 62 j:S87–S99.
20. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485–1492.



21. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352: 1426–1432.
22. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282:103–107.
23. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003;37:1351–1358.
24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
25. Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet* 2013;45:164–171.
26. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
27. Bourlière M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2014;60:239A.
28. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:320A.
29. Reddy RK, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014;60:200A.



ARTÍCULO ESPECIAL

El Premio Nobel de la Paz 2020 se concede al Programa Mundial de los Alimentos. Un pequeño reconocimiento de los que amamos la Nutrición y admiramos a los que luchan contra el hambre en el mundo

The 2020 Nobel Peace Prize is awarded to the World Food Programme. A small recognition of those of us who love Nutrition and admire those who fight against hunger in the world

Sarai Iglesias Fortes¹, Francisco J. Sánchez-Muniz²

¹ Alumna del Grado de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

² Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. España

 <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 8 de octubre de 2020; aceptado el 15 de octubre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Iglesias Fortes S, Sánchez-Muniz FJ. El Premio Nobel de la Paz 2020 se concede al Programa Mundial de los Alimentos. Un pequeño reconocimiento de los que amamos la Nutrición y admiramos a los que luchan contra el hambre en el mundo. JONNPR. 2020;5(11):1296-310. DOI: 10.19230/jonnpr.4053

How to cite this paper:

Iglesias Fortes S, Sánchez-Muniz FJ. The 2020 Nobel Peace Prize is awarded to the World Food Programme. A small recognition of those of us who love Nutrition and admire those who fight against hunger in the world. JONNPR. 2020;5(11):1296-310. DOI: 10.19230/jonnpr.4053



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Cada una de los 690 millones de personas que padecen inseguridad alimentaria en el mundo tiene derecho a vivir en paz y sin hambre. Este breve artículo es un pobre homenaje hacia el Programa Mundial



de Alimentos (WFP) de las Naciones Unidas galardonado con el premio Nobel de la Paz. Se hace un reducido comentario sobre aspectos históricos y burocráticos del Nobel, y se comentan algunos antecedentes relacionados con el actual premio Nobel. El artículo discute la importancia decisiva de la organización WFP que lucha contra el hambre y la utilización de esta calamidad que asola a muchos millones de personas como arma política e incluso de guerra. Se hace una mención resumida de los proyectos en marcha de esta organización. En palabras de su director ejecutivo (sic) *Sin paz, no podemos lograr nuestro objetivo global de hambre cero; y mientras haya hambre, nunca tendremos un mundo pacífico*. Por ello este galardón tiene a nuestro entender gran importancia. El artículo revisa aspectos específicos sobre el Programa Mundial de Alimentos, su mediación para conseguir un sistema alimentario sostenible, la situación actual debida a la pandemia del COVID-19, el contraste entre paz y guerra en la producción de alimentos, y la existencia de alianzas en la ONU, la FAO y los galardonados con el Premio Nobel de la paz para asegurar que el hambre no sea utilizada como arma política y de guerra.

Palabras clave

Premio Nobel de la Paz; OMS; Programa Mundial de Alimentos

Abstract

Each one of the 690 million of people who suffer food insecurity in the world have the right to live in peace and free of hunger. This brief article is a humble tribute to The World Food Programme (WFP) of the Union Nations who was awarded with the Nobel Peace prize. A short comment is made on the historical and bureaucratic aspects of the Nobel, and some background related to the present winner of the Nobel peace prize. This article discusses the role of the WFP in the fight against hunger. At the same time the fact that something as horrible as hunger is used as a political weapon is highlighted. It also mentions a summary of the ongoing projects of this organization. In the words of the executive director of the WFP (sic): *Without peace, we cannot achieve our global goal of zero hunger; and while there is hunger, we will never have a peaceful world*. That is the reason why this Nobel prize has such a big meaning for us. The article reviews specific aspects of the World Food Program, its mediation to achieve a sustainable food system, the current situation due to the COVID-19 pandemic, the contrast between peace and war in food production, and the existence of alliances at the UNO, FAO and Nobel Peace Laureates to ensure hunger is not used as a political and war weapon.

Keywords

Nobel Peace Prize; WHO; World Food Programme; Programs; Projects



“Donde hay conflicto, hay hambre. Y donde hay hambre, a menudo hay conflicto. Sin paz, no podemos lograr nuestro objetivo global de hambre cero; y mientras haya hambre, nunca tendremos un mundo pacífico”

David Beasley
Director ejecutivo del World Food Programme

Introducción

Como Catedrático de Nutrición no he podido resistirme a hacer un pequeño homenaje a los galardonados con el último premio Nobel de la Paz en JONNPR, una revista científica que ya viene desde hace tres años homenajeando a los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. He embarcado en esta aventura a una alumna aventajada en la asignatura de Nutrición que supo permeabilizarse durante el curso pasado con uno de los problemas más acuciantes del mundo en el que vivimos: la malnutrición. Es verdad que el hambre y sus terribles consecuencias han acompañado al ser humano desde los comienzos de su existencia y la de sus ancestros los homínidos, pero lo paradójico es que nos encontramos en un mundo donde, en contra de lo anunciado de forma catastrofista en 1798 por Thomas Malthus⁽¹⁾ aún se produce suficiente cantidad de alimentos para poder abastecer a casi el doble de los habitantes que la pueblan en la actualidad y el hambre sobreviene en muchos momentos por una distribución no equitativa de alimentos entre los humanos que habitamos a nuestro planeta Tierra.

Esta triste realidad ya fue denunciada por el Profesor Grande Covián en una editorial de un diario de Madrid titulada del “Hambre a la Abundancia” hace más de 33 años⁽²⁾. Cuando se relee hoy dicha editorial nos volvemos a encontrar con los mismas lacras denunciadas por dicho ilustre profesor: distribución no equitativa, utilización masiva de la energía verde para producción de ganado, confianza excesiva en la biotecnología y aumento indiscriminado de la producción que contribuye inevitablemente a empeorar los graves problemas por excedentes de géneros alimenticios. A este respecto no dejamos de sorprendernos de que sea más barato desembarazarse de los excesos de alimentos que repartirlos, en un mundo donde la subnutrición atañe a varios cientos de millones de personas que no pueden comer todos los días, pero se está dejando por fuera a quienes padecen desnutrición y a los que “sólo” pasan



hambre durante un trimestre del año. Según Herre, miembro de la FIAN, una organización internacional concentrada en la defensa de la alimentación como derecho humano, la noción de que hay 2.000 millones de personas desnutridas en el mundo es mucho más cercana a la idea de hambre que tiene en mente el ciudadano promedio de un país industrializado o en vías de industrialización⁽³⁾.

También resulta totalmente injusto e injustificable en esta situación mundial que en España y en otros países de Europa, América y del mundo se tire a la basura un porcentaje muy elevado de los alimentos disponibles para consumo. A este respecto la FAO se está asociando con gobiernos, organizaciones internacionales, el sector privado y la sociedad civil para crear conciencia sobre los problemas y para implementar acciones para abordar la raíz del problema⁽⁴⁾. La FAO también trabaja con los gobiernos para desarrollar políticas para reducir la pérdida y el desperdicio de alimentos⁽⁵⁾. La situación se hace aún más cruel en zonas del mundo azotadas por calamidades (terremotos, inundaciones, guerras, epidemias), donde la capacidad de producción de alimentos está muy mermada, donde el acceso de alimentos desde otras zonas del mundo está sujeto a estraperlo, conflictos y “negocios” que hacen aún más evidente el “gap” entre países pobres y ricos.

El Premio Nobel de la Paz 2020

Este es un artículo de homenaje hacia el Programa Mundial de Alimentos (WFP) de las Naciones Unidas galardonado con el premio Nobel de la Paz. La noticia fue anunciada el primer viernes de octubre como es habitual. Se ha reconocido con dicho premio el arduo trabajo realizado por esta organización en llevar asistencia alimentaria a más de 100 millones de personas que padecen de hambre⁽⁶⁾. No obstante, la noticia a nuestro entender no ha tenido la difusión en los medios que se merecía respecto a otros premios Nobel como el de Física o el de Química, a pesar de las provocadoras noticias difundidas días antes sobre los posibles candidatos. Sin quitar protagonismo a las restricciones que la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 está produciendo, limitando la asistencia de autoridades y de periodistas a muchas ceremonias, no debemos olvidar en que vivimos en la actualidad en un mundo donde las noticias dejan de ser noticias y se transforman rápidamente en pasado, en algo que ya no es útil y que ha perdido su inmediatez e importancia^(7,8). De hecho, la noticia esta vez fue realizada de manera telemática debido a la situación sanitaria actual el pasado día 9 de octubre después de haberse ido anunciando día tras día los demás premios Nobel.



De igual manera el 10 de diciembre se realizará la ceremonia de entrega de los premios y el homenaje tanto a los galardonados como a Alfred Nobel. El Premio Nobel de la Paz el único premio Nobel que se concede fuera de Suecia, por deseo expreso de Alfred Nobel.

Como detalle, señalar que en el año del COVID-19 se contaba con un total de 318 candidatos; 211 personas y 107 organizaciones, se disputaban este año el prestigioso galardón que otorga un millón de euros al elegido. A pesar de que las nominaciones son secretas 50 años, quienes proponen a los candidatos tienen la posibilidad, si lo desean, de difundir libremente su elección. De los muchos nombres que resonaron en un principio, parecía que el premio Nobel recaería en alguno de los tres siguientes favoritos: la joven activista contra el cambio climático Greta Thunberg, el opositor ruso Alekséi Navalny y el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom; no obstante ha sido el Programa Mundial de Alimentos de la OMS (WFP, por sus siglas en inglés) el elegido ganador del Premio Nobel de la Paz en este año 2020, por sus esfuerzos en combatir el hambre en el mundo y, especialmente, en zonas de conflicto, "evitando el uso del hambre como un arma de guerra"⁽⁵⁾.

La Figura 1 muestra a la Presidente del Comité Noruego del Nobel, anunciando el pasado día nueve de octubre la concesión del premio Nobel de la Paz.



Figura 1 Berit Reiss-Andersen, Presidente del Comité del Nobel, informaba que el Word Food Programme (Programa Mundial de Alimentos) había ganado el premio Nobel de la Paz.
Efeagro/EPA/Stian Lysberg Solum /



Como es ya conocido por los medios de comunicación desde que se empezó a conceder el Nobel hace 119 años, interrumpida solamente la tradición por las dos grandes guerras mundiales, a primeros de diciembre tendrá lugar la doble ceremonia de los Premios Nobel primero en Oslo, donde se otorgará el Premio Nobel de la Paz y horas más tarde en Estocolmo donde se concederán los demás galardones.

Recordando brevemente lo que comentábamos días atrás para el premio Nobel de Fisiología y Medicina del 2020⁽⁹⁾, Alfred Nobel nació el 21 octubre de 1833 en Estocolmo (Suecia) y falleció el 10 de diciembre de 1896 en San Remo (Italia). También señalar que de sus más de 350 inventos de los que se tienen noticia, el de la dinamita con sus efectos beneficiosos, pero también letales para la humanidad, debió condicionar a Alfred Nobel a crear el premio de la Paz⁽⁹⁾. La figura 2 recoge un fragmento del testamento de Alfred Nobel donde se hace constar su última voluntad en relación con los Premios que llevan su nombre



Figura 2. Alfred Nobel, inventor y fundador de los Premios Nobel junto a un fragmento de su testamento, donde se hace constar la última voluntad del inventor en relación con los Premios que llevan su nombre.

<https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>

Programa Mundial de Alimentos

El pasado nueve de octubre, el Comité noruego del Nobel ha centrado la atención mundial en cada una de los 690 millones de personas que padecen inseguridad alimentaria en el mundo y que tienen derecho a vivir en paz y sin hambre. Según esta entidad, los choques climáticos y las presiones económicas han agravado aún más su difícil situación. Y ahora, una



pandemia global con su impacto en las economías y comunidades está empujando a millones más al borde de la inanición⁽⁶⁾. En contestación a esta noticia el WFP ha comentado que el Premio Nobel de la Paz no es solo de WFP. (sic) “Trabajamos en estrecha colaboración con el gobierno, organizaciones y socios del sector privado cuya pasión por ayudar a los más vulnerables es igual a la nuestra. No podríamos ayudar a nadie sin ellos. Somos una agencia operativa y el trabajo diario de nuestro personal está impulsado por nuestros valores fundamentales de integridad, humanidad e inclusión⁽¹¹⁾”.

Como hemos dicho en líneas anteriores, este año el Premio Nobel de la Paz se le ha concedido al Programa Mundial de Alimentos de la ONU (Figura 3), el cual tiene un amplio reconocimiento a nivel mundial. Sin embargo, pocas personas conocen de forma detallada el trabajo y los proyectos realizados por este programa. Por esta razón, mencionaremos a continuación algunos aspectos de la WFP con la finalidad de conocer con más detalle al ganador del premio Nobel de la Paz 2020 y las motivaciones del Comité del Nobel por concederle ese galardón.



Figura 3. Raciones del World Food Programme. En los sacos se observa el icono de la organización galardonada con el Premio Nobel de la Paz 2020. Fotografía Agencia EFE. https://www.elconfidencial.com/mundo/2020-10-09/premio-nobel-paz-2020_2781904/

En su página Web el propio WFP se autodefine como el organismo de asistencia humanitaria más grande del mundo: salva vidas humanas en situaciones de emergencia, promueve la prosperidad y ayuda a lograr un futuro sostenible para las poblaciones que se



recuperan de un conflicto, un desastre o el impacto del cambio climático⁽¹⁰⁾. La WFP es la organización líder en la lucha contra el hambre, ofreciendo asistencia alimentaria y trabajando a su vez para mejorar la nutrición en distintas comunidades, específicamente han asistido a 86,7 millones de personas en 83 países cada año. Dos tercios de su trabajo es realizado en países con conflictos y para poder llevarlo a cabo está asociado con 1000 ONG nacionales e internacionales^(6,11).

El programa mundial de alimentos tiene varias estrategias para intentar alcanzar todas sus metas. Hay una en particular que merece especial atención y es la de ofrecer un sistema alimentario sostenible para conseguir la seguridad alimentaria⁽¹¹⁾, es decir ofrecer un sistema que sea rentable, estable socialmente y que tenga poco efecto en los recursos naturales. Esto nos parece fundamental ya que de esta manera la propia comunidad a la que se le está ofreciendo asistencia va a ser capaz de mantener un sistema alimentario que sea permanente en el tiempo y con capacidad de subsistir.

Un sistema alimentario sostenible va en concordancia con el cambio de estrategia que sufrió este programa a finales del 2000 en el cual se modificó la ayuda alimentaria en asistencia alimentaria, es decir ya no solo era importante dar comida sino en cubrir las necesidades nutricionales de las personas a lo largo del tiempo, lo que implicaba promover programas de apoyo diseñados para elevar los indicadores nutricionales⁽¹¹⁾.

En definitiva, la WFP ha llevado asistencia a muchos países, pero con una premisa que es empoderar a la gente para que se alimente así misma⁽¹¹⁾, evitando dependencias y de esta manera resolviendo realmente el problema del hambre en muchas comunidades y no solo de manera momentánea. Este aspecto tan importante incide en el ya tan conocido proverbio chino "Regala un pescado a un hombre y le darás alimento para un día, enséñale a pescar y lo alimentarás para el resto de su vida".

Sistema alimentario sostenible

En estos momentos de crisis global, donde hemos experimentado una cuarentena que duró más de dos meses, cuando parecía que el país estaba paralizado, empezó a escucharse el canto de los pájaros más fuerte que el sonido de los coches, y se observaron acercamientos de animales a ciudades y entornos donde previamente no habían sido previamente avistados⁽¹²⁾, pero además muchos datos empezaron a demostrarnos lo impensable, la contaminación había disminuido, sólo en España en un 64% en la cuarentena⁽¹³⁾.



Además, hay que tener en cuenta que la pandemia que nos asola ha sido producida por un virus, y en este aspecto nos gustaría resaltar que el 75% de las enfermedades infecciosas provienen de zoonosis, en donde un ecosistema sano ayudaría a protegernos de la transmisión de muchas de estas enfermedades, aspecto que ya se mencionó en el artículo de “COVID-19 y el día de la madre tierra”⁽¹²⁾.

Se necesitan conciencia y acciones rápidas y duraderas que permitan una convivencia estable sin destruir, contaminar ni alterar ecosistemas. En este sentido, implementar un sistema alimentario sostenible se hace fundamental, es decir aquel sistema que garantice la nutrición para todos, pero sin afectar en gran medida el medio ambiente. A este respecto, la Unión Europea (EU) ha establecido estrategias para establecer este sistema, pero es necesario realizar un cambio global en el sistema actual en cuanto a la forma de producir, vender, comprar y consumir alimentos para poder lograrlo, ya que no debemos olvidar que el sector agrícola produce el 10% de los gases del efecto invernadero⁽¹⁴⁾. También señalar que el Parlamento europeo ha reiterado su posición para reducir los pesticidas, el uso de fertilizantes y antibióticos en la agricultura. Además, se ha propuesto reducir el desperdicio de alimentos en un 50%⁽¹⁴⁾. Todavía queda mucho camino por recorrer, pero la estrategia ya está diseñada por entidades como la WFP hacia un sistema alimentario sostenible.

Situación actual de la inseguridad alimentaria con la pandemia COVID-19

La pandemia del COVID-19 ha tomado por sorpresa a todos los países, organizaciones e incluso a la comunidad científica. El virus ha ido y sigue lentamente avanzando a nivel mundial, poniendo en jaque al sistema político, económico y sanitario. Además del gran número de fallecidos, la pandemia ha dejado y sigue dejando un sin fin de secuelas siendo una de las más relevantes el agravamiento de la inseguridad alimentaria en los países más vulnerables. Si la situación económica, agrícola y nutricional ya era preocupante antes del COVID-19, hoy en día es a todas luces alarmante.

En orden de estudiar la gravedad de esta situación, debemos comparar la situación de 2019 con la que se espera tenga lugar a finales de este año. La organización mundial de la salud (OMS) en la última edición del estado de seguridad alimentaria y nutrición en el mundo estima que casi 690 millones de personas en el mundo pasaban hambre en 2019, 10 millones más que en 2018, siendo el mayor porcentaje de personas en Asia, pero en números absolutos el aumento es más pronunciado en África. Aunque por razones evidentes las estadísticas



disponibles no son precisas ni completas, se ha previsto que para finales del 2020, la pandemia podría provocar un aumento respecto a 2019 de 130 millones de personas con hambre crónica⁽¹⁵⁾.

En respuesta a esta situación de emergencia sanitaria, el Programa Mundial de Alimentos ha suministrado equipos de protección mascarillas, guantes, batas a empleados de la media luna iraní, uno de los países más afectados. Del mismo modo sigue proporcionando alimentos a las 32.000 personas refugiadas en Afganistán e Irak. Además, ha apoyado a gobiernos con la finalidad de ayudar a contrarrestar el avance de la pandemia, de este modo ha ofrecido ayuda financiera al Salvador para que pudiese suministrar artículos para las personas en cuarentena⁽¹⁶⁾. Además, en Choco (Colombia) la oficina de la WFP ha asistido a 37.500 personas de las cuales más de 7.200 han sido atendidas por la emergencia del COVID-19⁽¹⁷⁾.

Además de estas acciones la WFP está recopilando datos, analizando áreas de vulnerabilidad y estudiando posibles interrupciones en la cadena de suministro de alimentos, de manera que evaluando todos estos aspectos se pueda garantizar que los 86 millones de personas a las que pretende ayudar continúen recibiendo la asistencia alimentaria⁽¹⁶⁾. Resaltar que la WFP está intentando por todos los medios ayudar a diferentes comunidades en medio de esta crisis global. En lo que van de pandemia han asistido a más de medio millón de personas en esta crisis⁽¹⁷⁾.

Paz, guerra y alimentación

A diferencia con otros años, los ganadores de los Premios Nobel de la Paz no han sido presidentes o figuras que habían evitado guerras, neutralizado conflictos promoviendo un mensaje de convivencia y condenando la violencia. Este año el ganador ha sido un Programa encargado de llevar asistencia alimentaria, a fin entre otros aspectos de eliminar muchas dudas existentes sobre la relación que puede haber entre la paz o guerra y la alimentación.

En 2018 el Consejo de Seguridad abordó por primera vez el vínculo entre conflicto y hambre. Dicha relación es un ciclo vicioso, ya que las guerras y los conflictos causan inseguridad alimentaria y al igual que el hambre pueden provocar un estallido de conflictos latentes y desencadenar el uso de la violencia. A este aspecto latente hay que añadir la situación caótica sanitaria actual, contribuyendo a aumentar el número de personas que sufren hambre, en países como Yemen, la República del Congo, Nigeria y Sudán del Sur ha aumentado la inseguridad alimentaria⁽⁶⁾.



Aunque en la situación mundial actual es poco probable que la situación de hambre e inseguridad alimentaria inicie guerras o conflictos armados, esta situación a nivel tribal o local si puede ocasionar conflictos, que sean el "gemen" de situaciones mucho más conflictivas. A su vez la inseguridad alimentaria contribuye a prolongar la duración de las guerra o conflictos armados ya existentes Así, en muchas partes de África, la situación alimentaria y el miedo a la inanición ha evitado la desmovilización y desarme de los soldados. Un ejemplo, son los soldados del gobierno de Mozambique, a los cuales el hambre los ha llevado a mantener un clima de violencia, ya que frecuentemente realizaban redadas y se quedaban con los suministros de alimentos⁽¹⁸⁾.

Para sustentar con datos objetivos las consecuencias alimentarias que pueden originar la guerra o conflictos armados, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) comparó las tasas de crecimiento de la producción agrícola y alimentaria en tiempos de guerra y paz, se seleccionó una muestra de 38 países que habían experimentado conflictos entre 1961 y 2000 (Tabla 1).

Los datos fueron jerarquizados en los siguientes períodos: 5 años anteriores al conflicto (ANTES); guerra o conflicto civil (CONFLICTO); 5 años después del conflicto (DESPUÉS); paz (PAZ), es decir, sin incluir ANTES O DESPUÉS⁽¹⁸⁾. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 1.

Los resultados de la tabla presentada, permitieron a la FAO concluir que las tasas de crecimiento entre PAZ y CONFLICTO son siempre estadísticamente significativas.



Tabla 1. Tasas de crecimiento en la Producción agrícola y alimentaria en tiempos de Paz y guerra y antes y después del conflicto bélico

Variables	5 años ANTES DEL CONFLICTO	DURANTE EL CONFLICTO	5 años DESPUÉS DEL CONFLICTO	Durante la PAZ**
Agricultura per cápita Índice de Producción	117,5(YYY)	107,2(YN)	101,7(Y)	-
Alimentos per cápita Índice de Producción	113,4(YYY)	103,8(NY)	101,3(Y)	-
Agricultura Tasa de crecimiento del índice de producción	3,29%(YNN)	0,64%(YY)	3,85%(N)	2,90%
Agricultura per cápita Tasa de crecimiento del índice de producción	0,42%(YNN)	-1,53%(YY)	1,23%(N)	-0,07%
Alimentos Tasa de crecimiento del índice de producción	3,56%(YNN)	0,84%(YY)	4,06%(N)	2,81%
Alimentos per cápita Tasa de crecimiento del índice producción	0.64%(YNN)	-1.32%(YY)	1.44%(Y)*	-0.17%

Los índices de producción son la producción valorada a precios de 1989-1991 y son netos de semillas y piensos. Y (N) indica estadísticamente significativo (no significativo) al menos al nivel del 10 por ciento con respecto a la celda correspondiente a la derecha (usando la varianza agrupada o separada). *Diferencia estadísticamente significativa de -0,0017 al nivel del 10% cuando se combinan las variaciones, no de otra manera. **Los promedios en tiempos de paz para los niveles per cápita de producción agrícola y alimentaria no son significativamente comparables a los otros periodos.

Adaptado de Teodosijevic⁽¹⁸⁾ Cálculos propios basados en datos de FAO y SIPRI (para clasificación de conflictos).

Los resultados indican una pérdida significativa de producción tanto agrícola y alimentaria debido a guerras o conflictos civiles. Los niveles de producción en términos per cápita son en promedio alrededor de un 10 por ciento más bajos durante el conflicto, y en los cinco años posteriores al conflicto, que en los cinco años anteriores al conflicto⁽¹⁸⁾.



Alianza entre la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y galardonados con el Nobel de la Paz

No podemos dejar de mencionar la alianza que existe entre la FAO y algunos ganadores del premio Nobel de la Paz, como son Nadie Murad, Betty Williams, Mairead Maguire, Adolfo Perez Esquivel, Muhammad Yunus entre otros. Esta alianza fue establecida por el director general de la FAO en 2016 cuando se celebró la primera reunión, el objetivo de dicho vínculo es obtener un beneficio recíproco en el cual la seguridad alimentaria promueve la paz y a su vez un ambiente pacífico refuerce la seguridad y el sistema alimentario⁽¹⁹⁾.

Esta alianza refuerza la rehabilitación y la reintegración que tiene como finalidad el desarme y la desmovilización de los grupos armados; para esto la FAO trabaja en colaboración con la ONU. Además, se promueve la resolución sostenible de los conflictos, reuniéndose a negociar las partes interesadas relacionadas con la tenencia de la tierra, reduciendo de esta manera las disputas por la misma. Adicionalmente la creación de viveros comunitarios, así como otras intervenciones en estas tierras, ayudan a fortalecer la comunidad, siempre cumpliendo con un acceso equitativo a la tierra, pesca y bosques apoyando el desarrollo sostenible y cuidando y manteniendo el medio ambiente sin una explotación de los recursos⁽¹⁹⁾.

Actualmente la FAO en colaboración con los miembros de la alianza están implementando dos proyectos: uno en la República Centrafricana y otro en Colombia. Además, en la agenda de 2030 la FAO quiere que se haga más énfasis en el papel de la seguridad alimentaria y la agricultura en la prevención de conflictos. La FAO en su página oficial establece que una característica común que presentan las zonas en conflicto es la interrupción de la producción de los sistemas alimentarios, además de las pérdidas de ganado, ingresos y todas las consecuencias que afectan de manera directa o indirecta al acceso a los alimentos⁽¹⁹⁾.

Conclusión

Este es el primer Nobel que ha recibido el World Food Programme o Programa Mundial de Alimentos. Resulta, por tanto destacable que se haya reconocido el trabajo que ha llevado a cabo esta organización dando alimento a más de 100 millones de personas y, lo que es más importante, lograr mejorar el nivel nutricional de las comunidades, hacerlas independientes y sostenibles en el tiempo. Este cambio de estrategia que ha realizado la WFP es un reflejo de la



importancia que está tomando la alimentación y nutrición hoy en día. Además, es fundamental que desde 2018 se denuncie la relación entre el hambre y los conflictos armados. Este reconocimiento mundial sintoniza con el compromiso que tenemos todos y en particular los Profesionales de la Salud y los Científicos con la Tierra en la que vivimos y que mimetiza con las palabras de Osoro Sierra⁽²⁰⁾ (sic) *“Se trata de construir un mundo más humano con magnanimidad y fidelidad, sin estrechez de mente, en el que se atienda el bien de toda la familia humana, unida por vínculos inescindibles entre razas, pueblos y naciones”*.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés

Referencias

1. Maltoux T. An essay on the Principle of Population; or, a view of its past and present effects on human happiness; with an enquiry into our prospects respecting the future removal or mitigation of the evils which it occasions. London. 1803. Citado en https://es.wikipedia.org/wiki/Ensayo_sobre_el_principio_de_la_poblaci%C3%B3n
2. Grande Covián F. Del hambre a la abundancia. Editorial ABC 1987, 13 de octubre.
3. <https://noticiasypersonajes.com/actualidad/asi-pasa-hambre-el-mundo/>
4. FAO. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura: Página oficial:<http://www.fao.org/food-systems/es/>
5. FAO. Plataforma técnica sobre la medición y la reducción de las pérdidas y el desperdicio de alimentos. Alimentación [desarrollo sostenible/agenda2030] desperdicio alimentario Roma 02.06.2020.
6. Premio nobel de la Paz 2020: página oficial. <https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2020/press-release/>
7. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Y aún dicen que el pescado es caro (And still they say that fish is expensive) JONNPR 2016; 1(7): 239-243.
8. Mayor Zaragoza F, Bastida Codina S, Sánchez-Muniz FJ. El papel de los medios en la obesidad. En: Monografía XLVI “IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad”. Sánchez-Muniz FJ (Ed) and Bastida Codina S, Gesteiro Alejos E, Garcimartín Álvarez A (Co-editores). Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. 2018, pp. 45-63. ISSN. 978-84-946424-7-0.



9. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020. JONNPR. 2020;5(11):1277-95. DOI: 10.19230/jonnpr.4028
10. World Food Program of WHO (WFP) / Programa Mundial de Alimentos: Página oficial <https://es.wfp.org/panorama>
11. Programa Mundial de Alimentos. Página oficial <https://es.wfp.org/asistencia-alimentaria>
12. Sánchez-Muniz FJ, Sbastida M. COVID-19 y Día de la Madre Tierra. JONNPR. 2020;5(6):603-615. DOI: 10.19230/jonnpr.3701
13. La cuarentena contra el COVID-19 reduce un 64% la contaminación del aire en España. rtve: <https://www.rtve.es/noticias/20200325/cuarentena-contra-covid-19-reduce-64-contaminacion-del-aire-espana/2010688.shtml>
14. Construir un sistema alimentario sostenible: la estrategia de la UE. Noticias Parlamento Europeo: <https://www.europarl.europa.eu/news/es/headlines/society/20200519STO79425/construir-un-sistema-alimentario-sostenible-la-estrategia-de-la-ue>
15. Con el aumento del hambre y la persistencia de la malnutrición, el logro del hambre cero para 2030 es dudoso, advierte un informe de las Naciones Unidas. Programa Mundial de Alimentos: <https://www.who.int/es/news/item/13-07-2020-as-more-go-hungry-and-malnutrition-persists-achieving-zero-hunger-by-2030-in-doubt-un->
16. Coronavirus: el Programa Mundial de Alimentos de la ONU está listo para hacer frente al desafío. Programa Mundial de Alimentos: <https://historias.wfp.org/coronavirus-el-programa-mundial-de-alimentos-de-la-onu-est%C3%A1-listo-para-hacer-frente-al-desaf%C3%ADo-6eeadfad32b9>
17. Alimentos: <https://historias.wfp.org/heroinas-sin-capa-en-la-emergencia-por-la-covid-19-en-colombia-fd3e6593473>
18. Teodosijević S B. Armed conflicts and food security. ESA Working paper No. 03-11. 2003, pp 7-11.
19. Alianza entre la FAO y galardonados con nobel de la paz. Página oficial de la FAO: <http://www.fao.org/nobel-for-foodsecurity-peace/country-projects/es/>
20. Osoro Sierra.C. Quiero entrar en tu casa. Carta pastoral del arzobispo de Madrid. Madrid. 2020.



ORIGINAL

Composicion corporal y lesiones musculoesqueléticas: correlación en futbolistas del Equipo Social Granma¹

Body composition and musculoskeletal injuries: correlation in footballers of the Granma Social Team

Raydel Pérez Castillo¹, Alejandro Hernandez Cereijo², Dayamila Cereijo
Yañez³, Roger Pupo Verdecia⁴

¹ Médico. Especialista en Medicina General Integral y Medicina del Deporte. Profesor Instructor. Centro Provincial de Medicina Deportiva, Las Tunas, Cuba Email: raydelperez@nauta.cu <https://orcid.org/0000-0001-9454-5375>

² Técnico en Cultura Física y Rehabilitación. Fisioterapeuta Equipo Social Granma. Centro Provincial de Medicina Deportiva, Granma, Cuba. Email: alejandrohernandezcereijo@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-6862-6999>

³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Asistente. Centro Provincial de Medicina Deportiva en Granma. Cuba. Email: dayaceya.grm@infomed.sld.cu <https://orcid.org/0000-0002-4659-5922>

⁴ Médico. Especialista en Medicina General Integral, profesor Asistente, Las Tunas, Cuba Email: roger@ltu.sld.cu <https://orcid.org/0000-0001-8281-673X>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raydelperez@nauta.cu (Raydel Pérez Castillo).

Recibido el 25 de noviembre de 2019; aceptado el 30 de diciembre de 2019.

Como citar este artículo:

Pérez Castillo R, Hernandez Cereijo A, Cereijo Yañez D, Pupo Verdecia R. Composicion corporal y lesiones musculoesqueléticas: correlación en futbolistas del Equipo Social Granma. JONNPR. 2020;5(11):1311-22. DOI: 10.19230/jonnpr.3423

How to cite this paper:

Pérez Castillo R, Hernandez Cereijo A, Cereijo Yañez D, Pupo Verdecia R. Body composition and musculoskeletal injuries: correlation in footballers of the Granma Social Team. JONNPR. 2020;5(11):1311-22. DOI: 10.19230/jonnpr.3423



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivos. Determinar la correlación de las lesiones musculoesqueléticas y los porcentajes de grasa corporal en futbolistas del equipo del Equipo Social de Granma

¹ El pasado día 21-12-19 tras su envío a la Revista JONNPR. Este trabajo fue Presentado en el " Evento Territorial de Medicina del Deporte y Ciencias Aplicadas" con sede en el Centro Provincial de Medicina del Deporte de Santiago de Cuba. Ningún dato ni resultado del mismo ha sido publicado por dicho evento. Mantenido el carácter inédito del mismo.



Materiales y Métodos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en jugadores de futbol del Equipo Social de Granma en el periodo noviembre 2018 hasta abril 2019. La población estuvo conformada por 30 y la muestra 28 atletas.

Análisis Estadístico. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico InfoSat/L y presentado con valores absolutos y porcentajes. Se empleó el test de normalidad de Shapiro Wilks modificado y el coeficiente de Rho Spearman para valores de significación de $p < 0,05$.

Resultados. La edad media fue de $(23,8 \pm 6,3)$ años, con peso corporal $(70,9 \pm 8,7)$ kg y talla $(176 \pm 6,1)$ cm. La sumatoria de pliegues estuvo entre $(52,2 \pm 20\text{mm})$ en delanteros hasta $(76,27 \pm 33,8\text{mm})$ en porteros. El esguince de tobillo fue la lesión más frecuente en un 61,53%. El coeficiente Spearman fue de (Rho: 0,51 $p=0,0054$).

Conclusiones. En futbolista del Equipo Social son frecuentes los esguinces de tobillo por mecanismo de sobreuso. Las posiciones de defensa y porteros son los de mayor peso y grasa corporal. Existe correlación positiva moderada entre las lesiones musculoesqueléticas y los niveles mayores de grasa corporal. La sumatoria de seis pliegues cutáneos se recomienda como indicador de riesgo de lesión musculoesquelética.

Palabras clave

fútbol; lesiones musculoesqueléticas; composición corporal; prevención

Abstract

Aims. to determine the correlation of musculoskeletal injuries and body fat percentages in footballers from Granma's first-rate team.

Methods and Material. An observational study was carried out, descriptive and transverse in top-flight football players of Granma in the November 2018 to April 2019. The population consisted of 30 and the simple of 28 athletes.

Statistical analysis used. Data were examined by means of the statistical program InfoSat/L and presentee with absolute values and percentages. Used him the test of normality of modified Shapiro Wilks and Rho Spearman's coefficient for valuables of significance of $p < 0,05$.

Results. The mean age was $(23,8 \pm 6,3)$ years, with body weight $(70,9 \pm 8,7)$ kg and size $(176 \pm 6,1)$ cm. The summation of folds was between $(52,2 \pm 20\text{mm})$ in forward up to $(76,27 \pm 33,8\text{mm})$ in goalkeepers. The ankle sprain was the most frequent injury in an 61,53%. The Spearman coefficient was (Rho: 0,51 $p=0,0054$).

Conclusions. In first-rate footballer category are frequent ankle sprains by overuse mechanism. Defense positions and goalkeepers are the heaviest in weight and body fat. There is a correlation moderate positive between musculoskeletal injuries and higher levels of fat body. The summation of six skin folds is recommended as an indicator of risk of musculoskeletal injury.



Keywords

football; musculoskeletal injuries; body composition; prevention

Contribución a la literatura científica

Las características antropométricas constituyen aspectos determinantes en el éxito competitivo. El estudio de la composición corporal es parte de las variables biológicas relacionadas con el rendimiento deportivo. Con relación a la sumatoria de seis pliegues grasos como indicador directo de la grasa corporal y predictor de lesiones musculoesqueléticas, no existen valores de referencia para la modalidad de fútbol de los Equipo Social provinciales en Cuba.

Introduccion

El fútbol es uno de los deportes más populares en el mundo, cuenta con una gran cantidad de participantes tanto a nivel profesional como recreacional ⁽¹⁾. Es un deporte en equipo, donde el contacto físico predispone a un alto número de lesiones ⁽²⁾. La Liga Cubana de Fútbol da valor a la posibilidad que tiene todas las provincias de desarrollar más atletas ⁽³⁾. Existe siempre un riesgo de sufrir una lesión, ya sea por causas intrínsecas del jugador (lesiones mal tratadas, deshidratación, desbalances musculares, etc...), o por cuestiones extrínsecas (mal estado de las instalaciones o el terreno, calzado inadecuado, equipamiento incorrecto, etc...)

A pesar de que la investigación en el fútbol está creciendo, es importante conocer estadísticas cubanas para trazar estrategias en la prevención de las lesiones musculoesqueléticas. La aplicabilidad de estudios de otros países o ligas en nuestro medio carecen en ocasiones de reproductividad debido diferencias en el nivel de rendimiento, condiciones macroestructurales, frecuencia de competición, clima, etc. La antropometría erige herramientas que permiten aplicar este conocimiento a la medicina del deporte ^(4,5).

Al decir de Alfonso Mantilla ⁽¹⁾ el equipo médico es vital en procesos de prevención y recuperación de jugadores profesionales de fútbol. A través de la valoración de la composición corporal, se pueden además adaptar programas de entrenamiento en función de los jugadores, identificar diferencias individuales entre los puestos específicos o las categorías y tener un control más exhaustivo del estado de salud forma deportiva de los jugadores ⁽⁶⁾. Dada la alta incidencia de las lesiones musculoesqueléticas y porcentajes de grasa corporal del Equipo Social de Granma se trazó como objetivo determinar la asociación de las lesiones



musculoesqueléticas y los porcentajes de grasa corporal en futbolistas del Equipo Social Granma.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, con jugadores de futbol del Equipo Social de Granma desde noviembre 2018 hasta abril 2019. La población estuvo conformada por 30 y la muestra por 28 atletas. Se excluyeron del estudio a los atletas que no se les realizo evaluación antropométrica en el corte de la investigación.

La caracterización de los atletas se realizó con el objetivo de obtener los datos para realizar la individualización de la ocurrencia de las lesiones. Se tuvieron en cuenta las variables: edad, peso, talla, índice de sustancia muscular activa (AKS) y sumatoria de los 6 pliegues ($\Sigma 6P$). Para los datos descriptivos se realizó la medición de peso corporal, y pliegues cutáneos siguiendo el protocolo de la *International Society for the Advancements of Kinanthropometry (ISAK)*. El cálculo del fraccionamiento de la masa corporal por el método antropometrico de Ross & Kerr y las comparaciones grupales se determinaron a través del Z-score.

Se identificaron las lesiones teniendo en cuenta el diagnóstico inicial y definitivo, recogidas en la historia clínica de los atletas. Para la determinación de las causas de las lesiones se definieron las categorías de contacto y no contacto. Para el mecanismo se definieron las categorías de trauma y sobreuso. En todos los casos se tuvieron en cuenta los consensos e investigaciones de lesiones en fútbol.

Los datos fueron extraídos y analizados mediante el programa estadístico InfoSat/L y presentado a través de tablas y figuras. El análisis fue presentado con valores absolutos y porcentajes. Se empleara el test de normalidad de Shapiro Wilks modificado y el coeficiente de Rho Spearman para valores de significación de $p < 0,05$.

La investigación se rigió por los principios éticos para la investigación en seres humanos adoptados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se garantizó la confidencialidad de la información colectada y su uso exclusivo en el marco de la investigación científica. Se obtuvo la aprobación de la Comisión de Ética del Centr, para extraer información de las historias clínicas de los casos.



Resultados

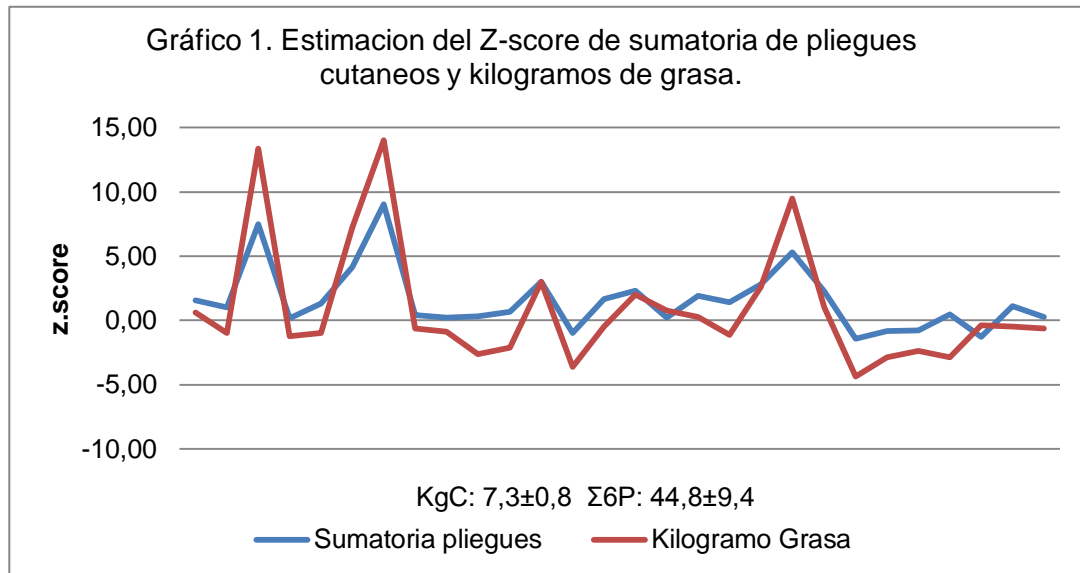
El Equipo Social Granma presentó una edad media fue de (n=28; 23,8± 6,3) años, un peso corporal (70,9± 8,7) kg y talla (176± 6,1) cm (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características antropométricas en futbolistas Equipo Social Granma. 2019.

Equipo	Edad	Peso	Talla		
	23,8± 6,2 años	70,9± 8,7 kg	176± 6,1 cm		
Shapiro Wilks	0,82	0,95	0,88		
Posiciones	Peso	Kg Grasa	∑ 6P	AKS	
Defensas	72,7 ± 7,2	8,15 ± 4,2	61,80 ± 26	1,16 ± 0,08	
Delanteros	67,1 ± 8,6	7,2 ± 3,12	52,2 ± 20	1,20 ± 0,08	
Medios	69,8 ± 4,65	7,8 ± 1,03	58,5 ± 8,6	1,21 ± 0,09	
Porteros	78,2 ± 15,2	10,7 ± 6,3	76,27 ± 33,8	1,10 ± 0,16	

Fuente: Base de datos departamento de desarrollo físico. CEPROMEDE Granma

Según los valores promedios de referencia nacional para los kilogramos de grasa corporal y sumatoria de pliegues cutáneos muestran una tendencia (Z-score) positiva en un 60 y 35% respectivamente (**Gráfico1**). En concordancia estos casos con lesiones musculoesqueléticas que presentaron altos valores de grasa corporal y sumatoria de pliegues cutaneos (n=11; 39,28%).



El esguince de tobillo fue la lesión más frecuente 61,53%, seguido del de rodilla en un 23,8% (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo de lesiones según diagnostico en futbolistas del Equipo Social Granma, 2019.

Diagnóstico de la lesión	Frecuencia	Porcentaje
Esguince de Rodilla	3	27,27
Esguince de Tobillo	8	72,72
Total	11	100

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Departamento de Antropometría. CEPROMEDE Granma.

Las lesiones de no contacto y por sobreuso presentaron el 54,54 %. La incidencia de de estas categorías de lesiones apunta hacia mecanismos intrínsecos que en la series analizada hace pensar en valores altos de grasa corporal (Tabla 3).



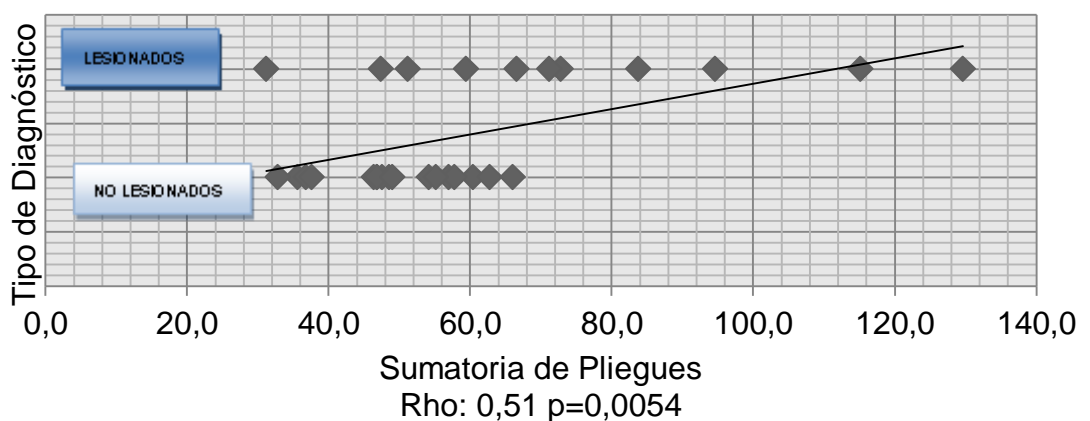
Tabla 3. Causas y mecanismo de las lesiones en futbolistas del Equipo Social Granma, 2019.

Causas	Frecuencia	Porcentaje
Contacto	5	45,45
No contacto	6	54,54
Mecanismo		
Trauma	5	45,45
Sobreuso	6	54,54

Fuente: Base de datos estadística CEPROMEDE Granma.

Los datos encontrados en el presente estudio avalan la mayor correlación (Rho Spearman: 0,51; $p=0,0054$) entre la aparición de lesiones musculoesqueléticas y la sumatoria de los pliegues cutáneos ($\Sigma 6P$) como indicador de la masa grasa corporal. Los atletas no lesionados presentaron sumatorias entre 32-69 mm; sin embargo el mayor número de lesionados presentó cifras superiores a los 70 mm (**Gráfico 2**).

Gráfico 2. Correlación entre los tipos de diagnóstico y sumatoria de seis pliegues en futbolistas del Equipo Social Granma, 2019.





Discusión

Datos demográficos mostrados por Rojas-Valverde y otros ⁽⁷⁾ concordantes con el presente estudio se evaluados en 23 jugadores masculinos profesionales de fútbol costarricense con donde la edad promedio fue de $24,78 \pm 3,90$ años, talla $175,43 \pm 5,38$ cm y peso corporal $72,47 \pm 6,28$ kg. Superiores valores se encuentran en la investigación "Incidence of musculoskeletal injuries in soccer referees: a three-year study" ⁽⁸⁾ publicado en la Revista Brasileña de Medicina del Deporte donde 257 jugadores presentaron una edad promedio de $32,9 \pm 5,0$ años; masa corporal en $76,7 \pm 9,6$ kg y talla de $178 \pm 0,05$ cm. Los resultados anteriores demuestra la variabilidad morfológica entre jugadores de Equipos Sociales en diferentes regiones de las Américas.

Según Brocherie ⁽⁹⁾ y citado por Falces y otros ⁽⁶⁾ la amplia aplicación del análisis de la composición corporal y perfil antropométrico en investigaciones de ciencias del deporte se ha llevado a cabo para facilitar la comprensión de la relación entre las variables morfológicas clave y el rendimiento deportivo.

Los deportistas profesionales incluidos los futbolistas deben mantener una composición corporal óptima durante toda la temporada, pues el exceso de masa grasa y una insuficiente masa corporal activa podrían tener una implicación negativa para el rendimiento deportivo ⁽¹⁰⁾. El índice lesional es uno de los numerosos factores que pueden afectar el rendimiento deportivo, y la composición corporal contribuye a la aparición de lesiones según Falces, at al ⁽⁶⁾. En correspondencia con los datos encontrados en la evidencia científica la masa corporal activa contribuye a la producción de energía durante las actividades de alta intensidad, proporciona mayores valores de fuerza en tareas de altas cargas dinámicas ⁽¹¹⁾.

Coincidiendo con el estudio realizado por Márquez Arabia y colaboradores ⁽¹²⁾ el sitio anatómico más afectado por las lesiones en futbolistas es el tobillo y la rodilla. Otras investigaciones también reseñan que los miembros inferiores se lesiona entre un 60-90 %. Este hecho puede deberse a giros involuntarios, canchas en mal estado o patadas directas en la zona. En concordancia con ambos valores la literatura reporta que las lesiones de no contacto fluctúan entre 26-59 % y por sobre uso entre 22 - 65 % ⁽¹³⁾. La alta frecuencia de lesiones de no contacto en futbolistas sugiere la existencia de un estrés alto para el sistema musculo esquelético durante las acciones del juego. La importancia de implementar programas preventivos para los futbolistas, resultan efectivos para disminuir lesiones por contacto, esguinces y distensiones musculares de los miembros inferiores. Perroni y otros ⁽¹⁴⁾ comprobaron que a mayor masa muscular y menor masa grasa se incrementa el factor protector ante las lesiones traumáticas por contacto.



Según Mugele y colaboradores ⁽¹⁵⁾ quien cita a McGuine & Keene ⁽¹⁶⁾ un programa de calentamiento neuromuscular y un programa de entrenamiento de equilibrio es capaz de reducir los esguinces de tobillo en un 66% y un 38%, respectivamente. Sin embargo, Silvers-Granelli y colaboradores ⁽¹⁷⁾ demostraron que el programa *Federation International de Football Association* (FIFA) 11+ es efectivo para la prevención de este tipo de lesiones a partir de un estudio de cohorte realizado con una tasa de 0,54 [IC 95%, 0,49-0,59]; $p < 0,0001$).

Se ha determinado comúnmente que la circunferencia abdominal y el porcentaje de masa grasa son mejores discriminadores de riesgo de lesión musculoesquelética y del estado de salud que el índice de masa corporal ^(6,18). Otros autores demostraron que el ratio masa grasa/masa ósea de un segmento corporal proporciona una correlación inversa con el riesgo de lesión en los futbolistas ^(18,19).

Partiendo de los fundamentos teóricos que sustentan el uso de modelos bicompartimentales de la composición corporal que incluyen pliegues cutáneos del tronco y extremidades, fue demostrado en la práctica que los modelos de regresión de Withers et al son más adecuados para el estudio de la composición corporal que el de Parisková & Busková; este último menos discriminante en el estudio de deportistas cubanos cuando se evalúa la adaptación a las demandas del entrenamiento entre periodos preparatorios ⁽²⁰⁾. En el presente estudio se recomienda la utilización de los pliegues cutáneos como método antropométrico directo en el seguimiento del control médico al entrenamiento deportivo, por su especificidad y accesibilidad.

Conclusiones

En futbolista del Equipo Social de Granma son frecuentes los esguinces de tobillo por mecanismo de sobreuso. Las posiciones defensa y porteros son los de mayor peso y grasa corporal. Existe correlación estadística significativa entre las lesiones musculoesqueléticas y los niveles mayores de grasa corporal. Se recomienda el uso de sumatoria de pliegue cutáneo como indicador de riesgo de lesión musculoesquelética y del estado de salud del atleta.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran tener ningún conflicto de intereses.



Referencias

1. Alfonso Mantilla JI. Impacto de la intervención del fisioterapeuta en fútbol profesional. Revista Iberoamericana de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. 2017; 6(2): p. 17-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24310/riccafd.2017.v6i3.4851>
2. Federico Brandt J. Análisis Estadístico de Lesiones en Fútbol Juvenil. Revista de la Asociación Argentina de Traumatología del Deporte. 2017; 24(1): p. Aprox. 9 p. Disponible en: <https://g-se.com/analisis-estadistico-de-lesiones-en-futbol-juvenil-2350-saU5a2181cdc2068>
3. www.cubadebate.cu. Liga Cubana de Fútbol podrá extenderse hasta ocho meses. Cubadebate. 2019 May 24: p. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2019/05/24/liga-cubana-de-futbol-podria-extenderse-hasta-ocho-meses/>
4. Moss S, McWhannell N, Michalsik L, Twist C. Anthropometric and physical performance characteristics of top-elite, elite and non-elite youth female team handball players. J Sports Sci. 2015; 33(17): p. 1780–89.
5. Ramos-Angulo A, Medina-Porqueres I, Ortiz-Bish A, Ruiz-Martínez Y, Medina-Jiménez L, Elena-Gamboa J. Perfil antropométrico de jugadoras de balonmano femenino de élite. Rev Andal Med Deporte. 2018; 11(1): p. 47–51.
6. Falces M, Revilla R, Coca A, Y Marín A. Revisión: ¿es la composición corporal un buen predictor de rendimiento y salud en fútbol? Revista de Preparación Física en el Fútbol. 2015; p. Aprox 10. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Moises_Falces2/publication/303250580_RE
7. Rojas-Valverde D, Gutiérrez-Vargas R, Sánchez-Ureña B, Gutiérrez Vargas J, Hernández-Castro A, Salas-Cabrera J. Estado del balance neuromuscular y masa magra de extremidades inferiores de jugadores profesionales de fútbol de la primera división de Costa Rica. Apuntes de Educación Física y Deportes. 2016; 3(125): p. 63-70. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.5672/apuntes.2014-0983.es.\(2016/3\).125.05](http://dx.doi.org/10.5672/apuntes.2014-0983.es.(2016/3).125.05)
8. Vieira PR, Castilho AA, Jean McNeill IS, Souza Bulle OA, Schmidt B, Fallopa F. Incidence of musculoskeletal injuries in soccer referees: a three-year study. Rev Bras Med Esporte. 2019; 25(3): p. 258-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220192503182833>
9. Brocherie F, Girard O, Forchino F, Al Haddad H, Dos Santos GA, Millet GP. Relationships between anthropometric measures and athletic performance, with special



- reference to repeated-sprint ability, in the Qatar national soccer team. *Journal of sports sciences*. 2014; 32(13): p. 1243-54.
10. Bunc V, Hráský P, Skalská M. Changes in Body Composition, During the Season, in Highly Trained Soccer Players. *The Open Sports Sciences Journal*. 2015; 8(1): p. 18-24.
 11. Mala L, Maly T, Zahalka F, Bunc V, Kaplan A, Jebavy R, et al. Body composition of elite female players in five different sports games. *Journal of human kinetics*. 2015; 45(1): p. 207-15.
 12. Márquez Arabia JJ, Ramón Suárez G, Quiceno Noguera C. Lesiones en futbolistas de un equipo sudamericano durante 1 año de seguimiento. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*. 2015; 29(1): p. 65-75.
 13. Noya J, Sillero M. Incidencia lesional en el futbol profesional a lo largo de una temporada: días de baja por lesión. *Apunts Med Esport*. 2014; p. Aprox 9.
<https://doi:10.1016/j.apunts.2011.10.001>
 14. Perroni F, Vetrano M, Camolese G, Guidetti L, Baldari C. Anthropometric and Somatotype Characteristics of Young Soccer Players: Differences Among Categories, Subcategories, and Playing Position. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2015; 29(8): p. 2097-04
 15. Mugele H, Plummer A, Steffen K, Stoll J, Mayer F, Müller J. Programa de Prevención de Lesiones Específico del Deporte versus General en Deportistas: Una Revisión Sistemática del Efecto sobre los Índices de Lesiones. *Journal PubliCE*. 2019; p. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205635.g002>
 16. McGuine T, Keene J. The Effect of a Balance Training Program on the Risk of Ankle Sprains in High School Athletes. *Am J Sports Med*. 2006; 34(7): p. 1103–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16476915>
 17. Silvers-Granelli H, Mandelbaum B, Adeniji O, Insler S, Bizzini M, Pohlig R, et al. Efficacy of the FIFA 11+ Injury Prevention Program in the Collegiate Male Soccer Player. *Am J Sports Med*. 2015 Nov; 43(11): p. 2628-37. Disponible en <http://doi:10.1177/0363546515602009>
 18. Medina D, Lizarraga A, Drobnick F. Injury prevention and nutrition in football. *Sports Science Exchange*. 2014; 27(132): p. 1-5.
 19. Mohammadi F. Comparison of 3 Preventive Methods to Reduce the Recurrence of Ankle Inversion Sprains in Male Soccer Players. *Am J Sports Med*. 2017; 35: p. 922–926. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/17379918>



-
20. Carvajal Veitía W, León Pérez S, González Revuelta M, Deturnell Campos Y. Cambio de paradigma en la evaluación cineantropométrica del deportista cubano. Bases conceptuales y evidencias científicas. Revista Cubana de Medicina del Deporte y la Cultura Física. 2018; 13(2).



ORIGINAL

¿Puedo diagnosticar la hipoglucemia en hurones domésticos (*Mustela putorius furo*) con el uso de glucómetros portátiles?

*Can I diagnose hypoglycemia in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) with the use of portable glucometers?*

Óscar Miñana Morant

Clínica Veterinaria Babieca. Gandía. Valencia. España
<https://orcid.org/0000-0003-0227-4710>

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: oscarvet68@gmail.com (Óscar Miñana Morant).

Recibido el 21 de febrero de 2020; aceptado el 3 de abril de 2020.

Cómo citar este artículo:

Miñana Morant O. ¿Puedo diagnosticar la hipoglucemia en hurones domésticos (*Mustela putorius furo*) con el uso de glucómetros portátiles?. JONNPR. 2020;5(11):1323-32. DOI: 10.19230/jonnpr.3620

How to cite this paper:

Miñana Morant O. Can I diagnose hypoglycemia in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) with the use of portable glucometers?. JONNPR. 2020;5(11):1323-32. DOI: 10.19230/jonnpr.3620



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivo. El diagnóstico de la hipoglucemia en hurones (*Mustela putorius furo*) se basa en la detección de un nivel de glucosa en la sangre inferior a 60- 70 mg / dl. Una concentración de glucosa en sangre por debajo de estos niveles es muy sugestiva de tumor de células beta pancreáticas (insulinoma), que comprende aproximadamente el 25% de todas las neoplasias diagnosticadas en esta especie. En este estudio se pretende comprobar si los bajos valores de glucosa en sangre obtenidos mediante el uso de glucómetros portátiles son fiables como método de diagnóstico de hipoglucemia en esta especie.

Material y métodos. En este estudio se analizan 31 muestras de sangre de hurones de distinta edad y sexo, mediante el uso de tres tipos de glucómetros portátiles, comparando dichos resultados con las medidas obtenidas mediante un analizador de bioquímica líquida que usa el método de la glucosa oxidada, considerado como uno de los métodos estándar de medida.



Resultados. Uno de los tres glucómetros utilizado en este estudio subestima los valores de glucosa en sangre en esta especie, mientras que otro los sobreestima, lo que supone un error sistemático (predecible) de los equipos que se podría solucionar calibrándolos para esta especie. El otro glucómetro que presenta mayor concordancia con los valores de referencia presenta un error aleatorio elevado (impredicible) más difícil de corregir. Por tanto ninguno de los tres equipos sería adecuado para realizar un diagnóstico fiable de hipoglucemia en hurones.

Conclusiones. Estos resultados indican que las concentraciones de glucosa en sangre en hurones deben confirmarse con un analizador de laboratorio validado para realizar el diagnóstico de hipoglucemia de forma fiable, y los glucómetros usarse sólo para hacer un seguimiento de la enfermedad.

Palabras clave

hipoglucemia; insulinoma; glucómetro

Abstract

Aims. The diagnosis of hypoglycemia in ferrets (*Mustela putorius furo*) is based on the detection of a blood glucose level below 60-70 mg / dl. A blood glucose concentration below these levels is very suggestive of pancreatic beta cell tumor (insulinoma), which comprises of approximately 25% of all neoplasms diagnosed in this species. This study aims to check if the low blood glucose values obtained through the use of portable glucometers are reliable as a method of diagnosing hypoglycemia in this species.

Material and methods. In this study, 31 samples of ferrets blood of different ages and sexes are analyzed, using three types of portable glucometers, comparing these results with the measurements obtained by a liquid biochemistry analyzer using the glucose oxidase method, considered as one of the standard measurement methods.

Results. One of the three glucometers used in this study underestimates blood glucose values in this species, while another overestimates them, which is a systematic error (predictable) of the equipment that could be solved by calibrating them for this species. The other glucometer is more consistent with the reference values, but has a high random error (unpredictable), that is more difficult to correct. Therefore none of the three teams would be adequate to make a reliable diagnosis of hypoglycemia in ferrets.

Conclusions. These results indicate that blood glucose concentrations in ferrets should be confirmed with a validated laboratory analyzer to reliably diagnose hypoglycemia, and blood glucose meters used only to monitor the disease.

Keywords

hypoglycemia; insulinoma; glucometer



Introducción

El diagnóstico de la hipoglucemia en hurones (*Mustela putorius furo*) se basa en la detección de un nivel de glucosa en la sangre inferior a 60- 70 mg / dl^(1,2).

Una concentración de glucosa en sangre por debajo de estos niveles es muy sugestiva de insulinoma, que comprende aproximadamente el 25% de todas las neoplasias diagnosticadas en esta especie⁽²⁾. Otras causas de hipoglucemia mucho menos comunes incluyen: enfermedad hepática severa, sepsis, ayuno prolongado y otras neoplasias⁽²⁾.

Los medidores portátiles de glucosa (glucómetros) son ampliamente utilizados en medicina de animales de compañía debido a su bajo coste y a la capacidad de proporcionar resultados inmediatos, aunque no siempre proporcionan resultados que se corresponden con los de los analizadores de laboratorio^(2,3). Particularmente en esta especie se ha llegado a considerar que hasta la mitad de los hurones normoglucémicos se diagnostican como hipoglucémicos cuando se utilizan los glucómetros portátiles diseñados para su uso en humanos (50% de falsos positivos)⁽¹⁾.

Este trabajo compara tres glucómetros portátiles diseñados para el análisis de glucosa en humanos y en perros y gatos con un analizador de bioquímica líquida que usa el método de la glucosa oxidasa (considerado como estándar de referencia^(4,5).

Material y Métodos

Se han realizado 31 extracciones de sangre a hurones de distinta edad y sexo. Todas las muestras han sido obtenidas de la vena cava craneal bajo anestesia con isofluorano (Imagen 1).



Imagen 1. Extracción de sangre de la vena cava craneal

Algunos hurones estaban diagnosticados como hipoglucémicos y otros se consideraron totalmente sanos. Las muestras obtenidas han sido inmediatamente analizadas con un glucómetro portátil diseñado para humanos (Accucheck aviva[®]) y con un glucómetro diseñado para la especie canina y felina (Wellion vet Belua[®] -perro, Wellion vet Belua[®] -gato). Los resultados obtenidos son comparados con un analizador de bioquímica líquida (Metrolab 2300[®]), que usa el método enzimático de la glucosa oxidasa y que se calibra semanalmente (Tabla 1).



Tabla 1. Valores de glucosa (mg/dl) obtenidos con los distintos equipos de medida.

N	METROLAB 2300 [®]	Accudcek aviva- Humana (AAH)	Wellion vet Belua- Gato (WVBG)	Wellion vet Belua- Perro (WVBP)
1	69	57	86	90
2	103	64	105	145
3	103	73	98	150
4	75	56	88	100
5	67	48	74	84
6	101	63	99	120
7	141	94	163	185
8	69	50	58	105
9	132	97	145	167
10	55	43	71	91
11	170	97	123	161
12	132	102	145	166
13	310	237	328	395
14	74	54	81	101
15	209	142	117	240
16	128	91	138	172
17	256	170	229	271
18	139	115	157	189
19	136	89	131	147
20	101	74	108	123
21	67	41	74	83
22	107	88	144	168
23	61	48	78	100
24	153	88	111	144
25	81	60	90	111
26	72	46	81	92
27	122	80	115	130
28	119	88	130	151
29	113	70	115	159
30	147	106	149	169
31	136	104	157	178



La medición de los valores de glucosa con los glucómetros portátiles se realiza con sangre entera inmediatamente después de su extracción, mientras que la medición realizada con el analizador de laboratorio se realiza con plasma heparina litio para poder centrifugar las muestras rápidamente y evitar la glucólisis al no tener que esperar a que la sangre coagule.

Las muestras se clasifican como hipoglucémicas (concentración plasmática de glucosa <70 mg /dl), euglucémicas (concentración de glucosa en plasma de 70 a 200 mg / dl), o hiperglucémicas (concentración de glucosa en plasma > 200 mg / dl)⁽²⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Número de animales diagnosticados como hipoglucémicos según los distintos equipos de medida.

ANALIZADOR DE REFERENCIA	EUGLUCÉMICOS (N=22)	HIPOGLUCÉMICOS (N=6) (19,35%)	HIPERGLUCÉMICOS (N=3)
ACCUCHEK AVIVA® - HUMANA	18	12 (38,71%)	1
WELLION VET BELUA® - CANINO	29	0 (0%)	3
WELLION VET BELUA® - FELINO	28	1 (3,12%)	2

La norma actual en medicina humana (ISO 15197:2013) para que los glucómetros se consideren fiables es que las mediciones de glucosa obtenidas no deben diferir en más del 15% del valor de referencia

Los resultados obtenidos se analizaron y compararon utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, el coeficiente de concordancia de Lin y el Método de Bland- Altman⁽⁶⁾.

Resultados

Los coeficientes de correlación obtenidos para los diferentes glucómetros son: 0,9735 para el Accucheck-aviva humana® (AAH), 0,9558 para el Welion vet Belua® - perro (WVBP) y 0,8983 para el Welion vet Belua® - gato (WVBG), mientras que los coeficientes de concordancia son: 0,7309 para AAH, 0,8432 para WVBP y 0,894 para WVBG.

Con el glucómetro AAH todos los valores difieren más del 15% del valor de referencia. Con el glucómetro WVBP el 22,58% (7/31) no difieren más de este porcentaje, mientras que con el glucómetro WVBG se obtiene el 67,74% (21/31) dentro de este porcentaje.

Considerando animales hipoglucémicos a aquellos cuyo valor obtenido de glucosa es inferior a 70 mg/dl², con el analizador de referencia se obtienen 6 muestras positivas (19,35%). Con el glucómetro AAH los animales considerados hipoglucémicos son 12 (38,71%), con el glucómetro de WVBP no hay ninguna muestra inferior a este valor (0%) y con el WVBG se obtiene 1 muestra positiva (3,12%) (Tabla 2).

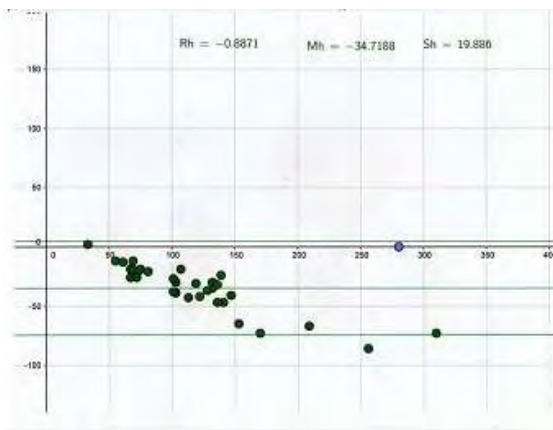


Discusión

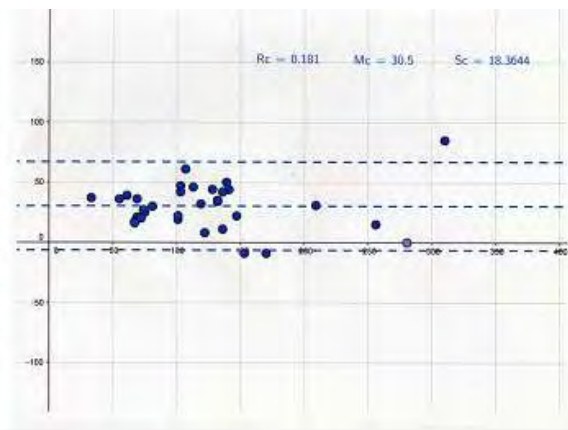
El mejor coeficiente de correlación ha sido el obtenido con el glucómetro AAH (0,9733), lo que indica que este glucómetro es el que menor error aleatorio presenta (error impredecible), pudiendo considerarse por ello el glucómetro más exacto. Sin embargo es el que presenta el menor coeficiente de concordancia (0,7179). Observando la media de la diferencias en el gráfico de Altman (Gráfica 1), se aprecia que hay un error sistemático hacia abajo (este glucómetro tiende a subestimar los valores de glucosa). En todas las medidas los resultados difieren en más del 15% de los valores de referencia. Con este glucómetro se han considerado 12 animales como hipoglucémicos lo que supone un 50% de falsos positivos. Los resultados obtenidos con este glucómetro (diseñado para humanos) en el que se subestiman los valores de glucosa de los hurones, coincide con los resultados obtenidos en otros estudios con glucómetros también diseñados para humanos. Estos resultados se dan tanto usando sangre sin anticoagulante como usando sangre con heparina^(2,3).

Con el glucómetro WVBP el coeficiente de correlación sigue siendo aceptable (0,9539), lo que indica que también presenta un error aleatorio bajo. El coeficiente de concordancia ha sido algo más elevado (0,8386) que con el anterior glucómetro. El gráfico de Altman (Gráfica 2) indica un error sistemático hacia arriba, por la que tiende a sobreestimar los valores de glucosa en esta especie. Además en el 77,42% de las muestras los resultados han diferido en más del 15%. No se ha obtenido ningún resultado como hipoglucémico, lo que supone que habría 6 animales diagnosticados como falsos negativos.

El mejor coeficiente de concordancia se ha obtenido con el glucómetro WVBG (0,894). Sin embargo el coeficiente de correlación ha sido muy inferior al de los otros dos glucómetros (0,8983), lo que indica que es el glucómetro con mayor error aleatorio (impredecible). En el gráfico de Altman (Gráfica 3), la media de las diferencias es de 2, lo que confirma que es el glucómetro con menor error sistemático de los tres, pero los límites de concordancia son 50,51 y -46,51, es decir que con un 95% de probabilidad los valores obtenidos pueden variar arriba o abajo entre estos valores, lo cual tampoco es aceptable. El número de muestras en las que los valores han diferido en más del 15% ha sido del 32,26% y se ha considerado una sola muestra como hipoglucémica, lo que supone que hay 5 animales diagnosticados como falsos negativos.

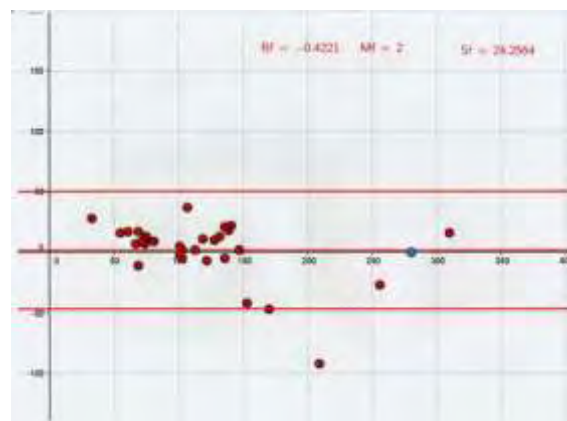


Gráfica 1



Gráfica 2

El método Bland-Altman representa gráficamente las diferencias entre dos mediciones frente a su media. La media de estas diferencias (línea horizontal central) representa el error sistemático. Los límites de concordancia del 95% (líneas horizontales superior e inferior) informan entre qué diferencias oscilan la mayor parte de las medidas tomadas con los 2 métodos.



Gráfica 3

Un análisis de encuestas realizado por el *College of American Pathologists* (CAP) revela que el método de la hexoquinasa o glucosa oxidasa se usa en prácticamente todos los análisis que se realizan en los Estados Unidos⁽⁴⁾. Una comparación de los resultados de aproximadamente 6000 laboratorios clínicos revela que las concentraciones medias de glucosa medidas en muestras de suero por los métodos de hexoquinasa y glucosa oxidasa son esencialmente las mismas⁽⁵⁾. La mayoría de glucómetros portátiles y los que se presentan en este trabajo usan el método de la glucosa deshidrogenasa.



Conclusiones

Los glucómetros AAH y WVBP subestiman y sobrestiman los valores de glucosa en hurones respectivamente, lo que supone un error sistemático (predecible) de los equipos que se podría solucionar calibrándolos para esta especie. El glucómetro WVBG que presenta mayor concordancia con los valores de referencia presenta un error aleatorio elevado (impredecible) más difícil de corregir. Por tanto ninguno de los tres equipos sería adecuado para realizar un diagnóstico fiable de hipoglucemia en hurones.

La fiabilidad y concordancia de los instrumentos de medida son aspectos fundamentales en medicina tanto humana como veterinaria que no siempre se tienen en cuenta. El uso de instrumentos sujetos a error puede llegar a tener implicaciones importantes en el diagnóstico y tratamiento.

Estos resultados indican que las concentraciones de glucosa en sangre en hurones deben confirmarse con un analizador de laboratorio validado, y los glucómetros usarse sólo para hacer un seguimiento.

Referencias

1. Di Girolamo N, Selleri P. Medical and Surgical Emergencies in Ferrets. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. Volume 19, Issue 2, May 2016, Pages 431–464.
2. Petritz OA, Antinoff N, Chen S, Kass PH, Paul-Murphy JR. Evaluation of portable blood glucose meters for measurement of blood glucose concentration in ferrets (*Mustela putorius furo*). *JAVMA*, Vol 242, No. 3, February 1, 2013: 350- 354.
3. Gómez Pizano DA , Rodríguez Hernández A , Ducoing Watty AM , Castillo Mata DA , Maldonado Reséndiz RI. Medición de glicemia en hurones: evaluación de tres métodos portátiles de uso humano. *Journal of negative and no positive results*, 2019, 4 (8): 785-795. DOI: 10.19230/jonnpr.3044
4. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012.
5. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Ehlers GW, *et al*. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 838-46.



-
6. Carrasco JL y Jover L. Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Med Clin (Barc)* 2004;122(Supl 1):28-34.



ORIGINAL

Sobre la capacidad discriminativa de diferentes autoanticuerpos en el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico

On the discriminative capacity of several autoantibodies for the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus

Damelia Echevarría Monteagudo¹, Helena Kokuina², Yahima Peña³, Sergio Santana Porbén⁴, Delsy Marrero Hernández⁵

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Centro Habana. La Habana. Cuba

² Médico, Especialista de Segundo Grado en Inmunología Clínica. Sección de Inmunología del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Centro Habana. La Habana. Cuba

³ Licenciada en Bioquímica. Sección de Inmunología del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Centro Habana. La Habana. Cuba

⁴ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Marianao. La Habana. Cuba

⁵ Médico, Especialista de Primer Grado en Inmunología Clínica. Profesora instructora. Cuba

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssergito@infomed.sld.cu (Sergio Santana Porbén).

Recibido el 26 de marzo de 2020; aceptado el 7 de junio de 2020.

Cómo citar este artículo:

Echevarría Monteagudo D, Kokuina H, Peña Y, Santana Porbén S, Marrero Hernández D. Sobre la capacidad discriminativa de diferentes autoanticuerpos en el diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico. JONNPR. 2020;5(11):1333-55. DOI: 10.19230/jonnpr.3657

How to cite this paper:

Echevarría Monteagudo D, Kokuina H, Peña Y, Santana Porbén S, Marrero Hernández D. On the discriminative capacity of several autoantibodies for the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. JONNPR. 2020;5(11):1333-55. DOI: 10.19230/jonnpr.3657



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.



Resumen

Introducción. Se han propuesto varios autoanticuerpos en el diagnóstico diferencial del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El uso de estos autoanticuerpos puede resultar en diferentes características operacionales.

Objetivo. Evaluar las características operacionales de autoanticuerpos selectos en el diagnóstico diferencial del LES.

Diseño del estudio. Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio. Ciento sesenta y nueve sujetos (LES: 35.5 %; Enfermedades del tejido conectivo diferentes del LES: 38.5 %; Sujetos aparentemente sanos: 26.0 %; Mujeres: 84.6 %; Edad promedio: 30.9 ± 17.9 años; Tiempo promedio de evolución de la enfermedad lúpica: 3.9 ± 4.7 años).

Métodos. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc), anti-nucleosomas (anti-Nuc), anti-proteína Smith (anti-Sm) y anti-ribosomas P (anti-Rib P) se determinaron mediante técnicas inmunoenzimáticas (Orgentec Diagnostika, Mainz, Alemania). Los anticuerpos antinucleares (ANA) se determinaron indistintamente mediante técnicas inmunoenzimáticas (ANA-EIA) e inmunofluorescentes con células Hep2 (ANA-Hep2). Se calcularon las características operacionales de los autoanticuerpos en el diagnóstico diferencial del LES. Asimismo, se obtuvieron las correspondientes curvas ROC en cada instancia de análisis, y se estimó la exactitud diagnóstica del anticuerpo del área bajo la curva ROC (AROC).

Resultados. La exactitud de los anticuerpos empleados en el diagnóstico diferencial del LES fue como sigue (en orden descendente): anti-ADNdc: 0.9528 ± 0.0288; anti-Nuc: 0.7851 ± 0.0675; ANA-EIA: 0.7755 ± 0.2633; anti-Sm: 0.5926 ± 0.0790; anti-Rib P: 0.5770 ± 0.2641; y ANA-Hep2: 0.5341 ± 0.2635; respectivamente. Excepción hecha de los anti-ADNdc, las características operacionales de los otros anticuerpos fueron dependientes del punto de corte, la subpoblación muestreada, y el método analítico.

Conclusiones. Los anticuerpos anti-ADNdc son los más exactos en el diagnóstico diferencial del LES.

Palabras clave

Lupus eritematoso sistémico; Autoanticuerpos; Características operacionales; Curva ROC

Abstract

Rationale. Several autoantibodies have been proposed for the differential diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Use of these autoantibodies might result in different operational characteristics.

Objective. To assess the operational characteristics of selected autoantibodies in the differential diagnosis of SLE.

Study design. Retrospective, analytical.

Study serie. One-hundred and sixty-nine subjects (SLE: 35.5 %; Non-SLE diseases of connective tissue: 38.5 %; Apparently healthy subjects: 26.0 %; Women: 84.6 %; Average age: 30.9 ± 17.9 years; Average evolution time of lupic disease: 3.9 ± 4.7 years).



Methods. Anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), anti-nucleosomes (anti-Nuc), anti-Smith protein (anti-Sm) and anti-ribosomes (anti-Rib) autoantibodies were determined by immunoenzymatic techniques (Orgentec Diagnostika, Mainz, Alemania). Anti-nuclear antibodies (ANA) were indistinctly determined either by immunoenzymatic techniques (ANA-EIA) or immunofluorescent methods with Hep2 cells (ANA-Hep2). Operational characteristics of the autoantibodies in the differential diagnosis of SLE were calculated. In addition, corresponding ROC curves for each instance of analysis were obtained, and diagnostic accuracy was estimated from the area under the ROC curve (AROC).

Results. Accuracy of the autoantibodies used in the differential diagnosis of SLE was as follows (in descending order): anti-dsDNA: 0.9528 ± 0.0288 ; anti-Nuc: 0.7851 ± 0.0675 ; ANA-EIA: 0.7755 ± 0.2633 ; anti-Sm: 0.5926 ± 0.0790 ; anti-Rib: 0.5770 ± 0.2641 ; and ANA-Hep2: 0.5341 ± 0.2635 ; respectively. With the exception of anti-dsDNA, operational characteristics of the remaining antibodies were dependent upon cut-off value, sampled subpopulation, and analytical method.

Conclusions. anti-dsDNA antibodies were the most accurate in the differential diagnosis of SLE.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus; Autoantibodies; Operational characteristics; ROC curve

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, de carácter inflamatorio, y con una afectación multisistémica^(1,2). La prevalencia del LES en la población general se estima entre 4 – 250 casos por cada 100,000 habitantes, particularidades geográficas aparte^(3,4). El LES es de 5 – 15 veces más frecuente en las mujeres, y cerca del 90 % de los casos ocurren en mujeres en edad fértil, entre los 15 – 40 años de edad.

El tratamiento y seguimiento del LES conlleva altos costos resultantes de la asistencia médica, demandas de hospitalizaciones y estudios diagnósticos, junto con los que se derivan de la incapacidad física que la enfermedad produce^(5,6). El estudio *LUCIE* calculó los costos de la atención del LES en hasta 4,748.00 €/año en los casos más graves de la enfermedad. Asimismo, cerca del 50 % de los pacientes en edad laboral estaban en situación de desempleo a consecuencia de su enfermedad⁽⁷⁾.

No existe un patrón clínico único de manifestación del LES. Teniendo en cuenta la variabilidad de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, y de los hallazgos de laboratorio, se ha propuesto la clasificación e implementación de una definición del LES que esté basada en pruebas clínicas^(8,9).

En el LES pueden estar presentes más de 100 autoanticuerpos,⁽¹⁰⁾ pero sin dudas el papel protagónico en la superproducción de los mismos le corresponde a los anticuerpos



antinucleares (ANA): categoría que reconoce los antígenos intracelulares tanto nucleares como citoplasmáticos⁽¹¹⁾. No obstante, la ocurrencia de los ANA puede ser no solo de origen autoinmune, sino también infecciosa e incluso natural⁽¹²⁾. La prevalencia de los ANA puede oscilar entre 67 – 94 % según el método analítico empleado y el origen étnico de la población muestreada⁽¹³⁾.

Dentro de los criterios de diagnóstico y clasificación del LES se encuentran las especificidades de los anticuerpos antinucleares, dentro de las cuales se incorporan los isotipos IgG de los anticuerpos anti-desoxirribonucleicos de doble cadena (anti-DNAc IgG) y anti-Smith (anti-Sm)^(14,15). Los anticuerpos anti-ADNc IgG se dirigidos frente a determinantes del ácido nucleico, mientras que los anticuerpos anti-Sm se desarrollan frente a ribonucleoproteínas. Los anticuerpos anti-ADNc IgG son variables en el tiempo de aparición, y la fluctuación de los niveles séricos de los mismos se correlaciona con la actividad de la nefritis lúpica. Sin embargo, los niveles de los anticuerpos anti-Sm apenas varían, pero se presentan solo en el 25 % de los pacientes lúpicos^(17,18). Otras especificidades consideradas en el diagnóstico del LES comprenderían los anticuerpos anti-nucleosomas (anti-Nuc) y antirribosomales P (anti- Rib P)⁽⁶⁾.

Las determinaciones de los autoanticuerpos pueden confirmar la presencia de la enfermedad lúpica, a la vez que estimar la gravedad de la misma y evaluar el pronóstico y el curso ulterior^(16,17). No obstante, la implementación de tales autoanticuerpos en la práctica clínica del LES implica el reconocimiento de la variabilidad biológica de los mismos, la frecuencia de ocurrencia de ocurrencia en la población diana, y el comportamiento operacional del método analítico empleado en la determinación. Hasta el momento en que se escribe este ensayo, no se tienen valores de referencia de los ANA y las especificidades autoinmunes que sean propios de la población cubana^(18,19).

El Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) es un centro de tercer nivel de salud en el país donde la actuación médica se conduce mediante protocolos interdisciplinarios redactados para cada entidad de interés clínico. La ocasión se ha presentado entonces para determinar las características operacionales de los ANA y las especificidades autoinmunes antes señaladas tanto en pacientes lúpicos como aquellos aquejados por enfermedades autoinmunes del tejido conectivo diferentes del LES.



Material y Método

Locación del estudio

Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

Diseño del estudio

Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio

Se incluyeron en la presente serie de estudio los registros clínicos de los adultos de ambos sexos, con edades entre 18 – 65 años, que fueron diagnosticados con LES en el Servicio de Reumatología de la institución, con un tiempo de evolución de la enfermedad lúpica < 5 años, y en los que se indicó la determinación de los ANA y las especificidades que les son propias entre Marzo del 2016 y Noviembre del 2017 (ambos inclusive). Se incluyeron también en la serie de estudio adultos diagnosticados con otras conectivopatías diferentes del LES (con una evolución < 10 años) como la esclerodermia, el Síndrome de Sjögren, la polimiositis y la dermatomiositis, la artritis reumatoide, la fibromialgia, y la enfermedad mixta del tejido conectivo. Igualmente, fueron incluidos dentro de la serie de estudio como sujetos aparentemente sanos los trabajadores del hospital en los que se retiraron muestras de sangre en ocasión del chequeo anual de salud y donantes voluntarios de sangre. Se aseguró que estos sujetos estuvieran libres de síntomas osteomioarticulares, no refirieran antecedentes de enfermedades autoinmunes, y no ingirieran inmunosupresores. En el caso de las mujeres aparentemente sanas, se aseguró que no estuvieran embarazadas en el momento de las determinaciones serológicas.

Por consiguiente, se excluyeron aquellos pacientes con más de 5 años de evolución de la enfermedad lúpica, los enfermos no LES con más 10 años de diagnóstico y tratamiento, aquellos sujetos a terapia sistémica con corticoesteroides, inmunosupresores y/o inmunomoduladores en los seis meses previos a la realización de las determinaciones serológicas, y las mujeres embarazadas. También se excluyeron a aquellos enfermos de los cuales no se pudieron recuperar los datos demográficos, clínicos y serológicos requeridos para el completamiento de los procedimientos prescritos en la presente investigación.



Consideraciones bioéticas

El diseño experimental del estudio fue aprobado por las Comisiones hospitalarias de Investigación y de Ética. Dada la naturaleza descriptiva del estudio, no fue necesaria la obtención del consentimiento informado del paciente para la inclusión en la serie de estudio. No obstante, se debe hacer saber que, como parte de los protocolos de atención vigentes localmente en la institución, el paciente es informado de los objetivos y propósitos de la atención médica, los procedimientos diagnósticos prescritos, y la terapéutica a administrar en cada etapa de la enfermedad objeto de atención.

En todo momento se respetó la confidencialidad, el anonimato y la discreción en el tratamiento y uso de los datos recuperados de las historias clínicas de los pacientes incluidos en la investigación.

Determinaciones serológicas

Las determinaciones serológicas se realizaron en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes de los estuches de reactivos (Orgentec Diagnostika, Mainz, Alemania) y los procedimientos analíticos vigentes localmente. Los ANA se cuantificaron indistintamente mediante técnicas de tinción inmunofluorescente (IFI) de células Hep2; e inmunoenzimáticas. En el primer caso, la presencia de los ANA se evidenció de la fluorescencia del núcleo y/o citoplasma de las células HEp2. En el segundo caso, la positividad se estableció ante una densidad óptica > 0.30. Por su parte, los anticuerpos anti-DNA_{dc} IgG, -Sm, -Nuc y -Rib P se determinaron mediante técnicas inmunoenzimáticas. Las positividades se establecieron según el punto de corte provisto por el fabricante, a saber: *anti-DNA_{dc} IgG*: > 20 U.mL⁻¹; *anti-Nuc*: > 20 U.mL⁻¹; *anti-Sm*: > 25 U.mL⁻¹; y *anti-Rib P*: > 10 U.mL⁻¹; respectivamente.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados

Los datos demográficos, clínicos y serológicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio se recuperaron de las correspondientes historias clínicas, así como de los registros del Banco de Sangre y la Unidad de Atención a los Trabajadores; y se ingresaron en un contenedor digital construido sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia Estados Unidos).



Para cada subgrupo de pacientes se calcularon las positividades de los ANA y especificidades. Igualmente, se estimaron las características operacionales (sensibilidad | especificidad | exactitud) para el punto de corte (definido por el fabricante) exhibidas por los autoanticuerpos en el diagnóstico diferencial del LES. Los sujetos aquejados de otras colagenopatías, así como aquellos aparentemente sanos, sirvieron como la población de contraste (léase también de referencia).

Finalmente, se construyeron las correspondientes curvas ROC integrando las características operacionales de la determinación del autoanticuerpo para cualquier punto de corte dentro de una sucesión de todos los posibles que pudieran emplearse en la definición de la positividad. La exactitud diagnóstica se estimó del área bajo la curva ROC mediante métodos no paramétricos⁽²⁰⁻²²⁾.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de la serie de estudio. La edad promedio de los sujetos estudiados fue de 30.9 ± 17.9 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 3.9 ± 4.7 años. Predominaron las mujeres sobre los hombres.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los sujetos estudiados en el presente trabajo. Según el tipo de la variable, se presentan la media \pm desviación estándar de la característica, o el número y [entre corchetes] el porcentaje de sujetos en cada estrato de la característica. Leyenda: LES: Lupus Eritematoso Sistémico; No LES: Otras conectivopatías diferentes del LES. Estas conectivopatías incluyeron las siguientes: artritis reumatoide, polimiositis, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido colágeno (EMTC), síndrome de Sjögren. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.

Característica	LES	No LES	Aparentemente sanos	Todos
Tamaño	60	65	44	169
Edad, años	40.1 ± 13.1	49.0 ± 12.4	28.0 ± 12.0	39.0 ± 17.9
Sexo				
• Femenino	50 [83.3]	57 [87.7]	36 [81.8]	143 [84.6]
• Masculino	10 [16.7]	8 [12.3]	8 [18.2]	26 [15.4]
Tiempo de evolución de la enfermedad	2.9 ± 2.1	4.9 ± 4.2	No Procede	3.9 ± 4.7

Tamaño de la serie de estudio: 169.

Fuente: Registro de datos primarios.



La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos después de la determinación de los anticuerpos en los sujetos estudiados. El número de respuestas positivas se distribuyó *para todos-los-pacientes* de la manera siguiente (en orden descendente): ANA-EIA: 54.4 %; ADNdc: 36.1 %; ANA-Hep2: 34.3 %; Nuc: 29.6 %; Sm: 13.6 %; y Rib: 8.9 %; respectivamente. Como se anticipó, la respuesta positiva al autoanticuerpo fue dependiente de la condición del sujeto. Las respuestas positivas fueron mayores entre los sujetos LES: ADNdc: 81.7 % (No LES: $\Delta = -66.3$ %; Sanos: $\Delta = -77.2$ %); ANA-EIA: 91.7 % (No LES: $\Delta = -39.4$ %; Sanos: $\Delta = -84.9$ %); ANA-Hep2: 80.0 % (No LES: $\Delta = -16.9$ %; Sanos: $\Delta = -59.5$ %); Nuc: 70.0 % (No LES: $\Delta = -57.7$ %; Sanos: $\Delta = -70.0$ %); Sm: 31.7 % (No LES: $\Delta = -25.5$ %; Sanos: $\Delta = -31.7$ %); Rib P: 23.3 % (No LES: $\Delta = -21.8$ %; Sanos: $\Delta = -23.3$ %); respectivamente.

Tabla 2. Resultados obtenidos después de la determinación de los autoanticuerpos de interés en las distintas subpoblaciones. Los resultados se corresponden con las respuestas positivas obtenidas con cada autoanticuerpo. Leyenda: LES: Lupus Eritematoso Sistémico. No LES: Otras conectivopatías diferentes del LES. ANA: Anticuerpos antinucleares. ANA-EIA: ANA determinado mediante EIA. EIA: Ensayo inmunoenzimático. ANA-HEp-2: ANA determinado mediante tinción inmunofluorescente de células HEp-2. Anti-DNAdc: Anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena. Anti-Sm: Anti-Smith. Anti-Nuc: Anti-nucleosoma. Anti -Rib P: Anti-Ribosoma P.

Autoanticuerpo	LES	No LES	Aparentemente sanos	Todos
Tamaño	60	65	44	169
Anti-ADNdc	49 [81.7]	10 [15.4]	2 [4.5]	61 [36.1]
ANA-EIA	55 [91.7]	34 [52.3]	3 [6.8]	92 [54.4]
ANA-Hep2	48 [80.0]	41 [63.1]	9 [20.5]	58 [34.3]
Anti-Nuc	42 [70.0]	8 [12.3]	0 [0.0]	50 [29.6]
Anti-Sm	19 [31.7]	4 [6.2]	0 [0.0]	23 [13.6]
Anti-Rib P	14 [23.3]	1 [1.5]	0 [0.0]	15 [8.9]

Fuente: Registro de datos primarios.
 Tamaño de la serie de estudio: 169.

La Tabla 3 muestra las características operacionales propias de la determinación de los autoanticuerpos en los sujetos LES. Las características operacionales del autoanticuerpo se ajustaron según la respuesta observada indistintamente frente a sujetos aparentemente sanos y enfermos afectados de conectivopatías diferentes del LES. Las características operacionales del autoanticuerpo reflejaron el comportamiento del mismo en el punto de corte suministrado por el proveedor de los estuches de reactivos.



Tabla 3. Características operacionales de la determinación de los autoanticuerpos en el diagnóstico del Lupus eritematoso sistémico. El error de estimación asociado a la característica operacional se obtuvo como los propios de una proporción binomial. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo. Leyenda: LES: Lupus Eritematoso Sistémico. No LES: Otras conectivopatías diferentes del LES. ANA: Anticuerpos antinucleares. ANA-EIA: ANA determinado mediante EIA. EIA: Ensayo inmunoenzimático. ANA-HEp-2: ANA determinado mediante tinción inmunofluorescente de células HEp-2. Anti-DNAc: Anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena. Anti-Sm: Anti-Smith. Anti-Nuc: Anti-nucleosoma. Anti -Rib P: Anti-Ribosoma P.

Autoanticuerpo	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud
Anti-ADNdc			
• vs. No LES	0.817 ± 0.05	0.846 ± 0.04	0.832 ± 0.03
• vs. Aparentemente sanos	0.817 ± 0.05	0.955 ± 0.03	0.894 ± 0.03
ANA-EIA			
• vs. No LES	0.917 ± 0.03	0.477 ± 0.06	0.688 ± 0.04
• vs. Aparentemente sanos	0.917 ± 0.03	0.932 ± 0.04	0.923 ± 0.03
ANA-Hep2			
• vs. No LES	0.800 ± 0.05	0.369 ± 0.06	0.576 ± 0.04
• vs. Aparentemente sanos	0.800 ± 0.05	0.795 ± 0.06	0.798 ± 0.04
Anti-Nuc			
• vs. No LES	0.700 ± 0.06	0.877 ± 0.04	0.792 ± 0.04
• vs. Aparentemente sanos	0.700 ± 0.06	1.000	0.827 ± 0.04
Anti-Sm			
• vs. No LES	0.317 ± 0.06	0.938 ± 0.03	0.640 ± 0.04
• vs. Aparentemente sanos	0.317 ± 0.06	1.000	0.606 ± 0.05
Anti-Rib P			
• vs. No LES	0.233 ± 0.05	0.985 ± 0.01	0.624 ± 0.04
• vs. Aparentemente sanos	0.233 ± 0.05	1.000	0.557 ± 0.05

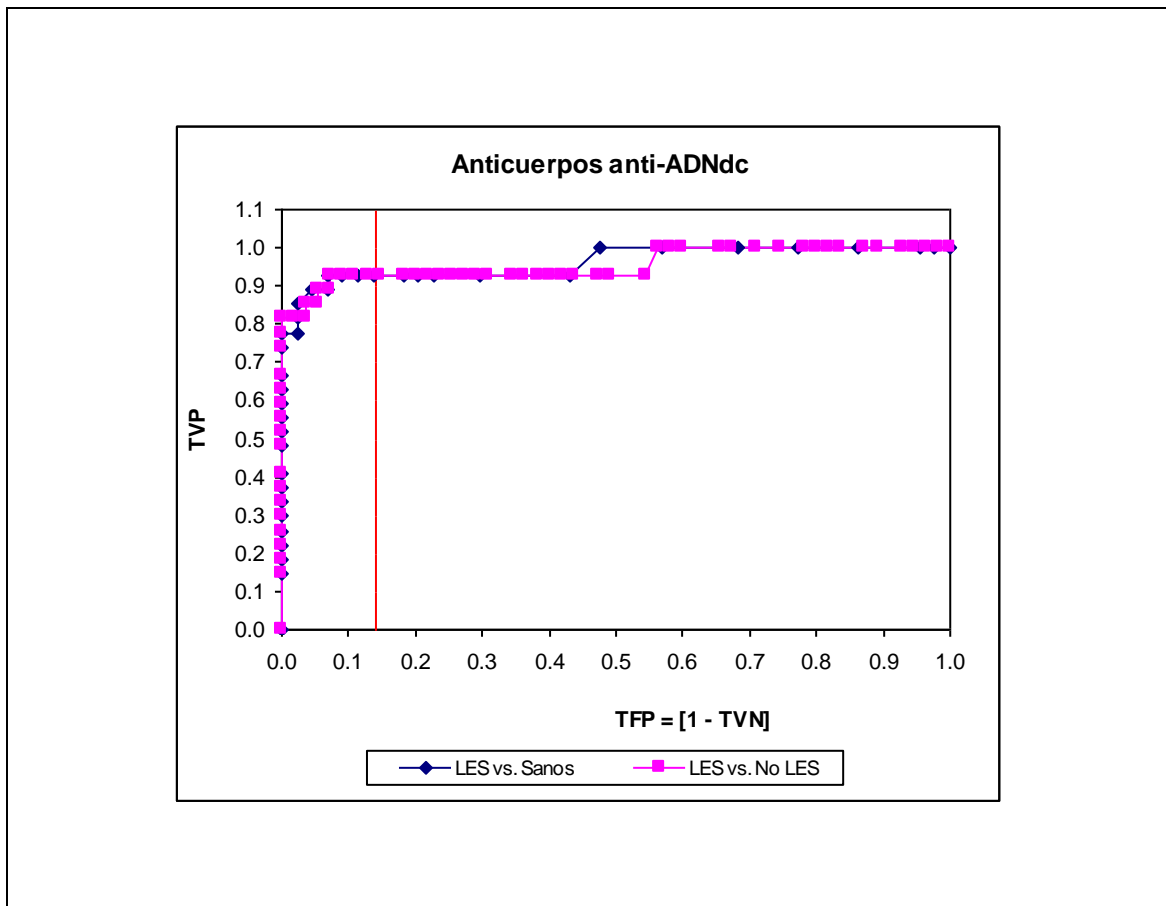
Fuente: Registro de datos primarios.
 Tamaño de la serie de estudio: 169.

Los métodos de determinación de los autoanticuerpos difirieron entre sí respecto de la sensibilidad diagnóstica. En orden descendente, la sensibilidad del autoanticuerpo en el diagnóstico del LES fue como sigue: ANA-EIA: 0.917 ± 0.03; anti-ADNdc: 0.817 ± 0.05; ANA-Hep2: 0.800 ± 0.05; Anti-Nuc: 0.700 ± 0.06; Anti-Sm: 0.317 ± 0.06; y Anti-Rib P: 0.233 ± 0.05; respectivamente. Por otro lado, la especificidad diagnóstica fue siempre mayor en los sujetos aparentemente sanos: Enfermos No LES: Anti-ADNdc: 0.846 ± 0.04 (Sanos: Δ = +0.109); ANA-EIA: 0.477 ± 0.06 (Sanos: Δ = +0.455); ANA-Hep2: 0.369 ± 0.06 (Sanos: Δ = +0.426); Anti-Nuc: 0.877 ± 0.04 (Sanos: Δ = +0.123); Anti-Sm: 0.938 ± 0.03 (Sanos: Δ = +0.062); y Anti-Rib P: 0.985 ± 0.01 (Sanos: Δ = +0.015); respectivamente.

Las Figuras 1 – 5 muestran las curvas ROC construidas para el examen de las características operacionales de la determinación del autoanticuerpo en el diagnóstico del LES



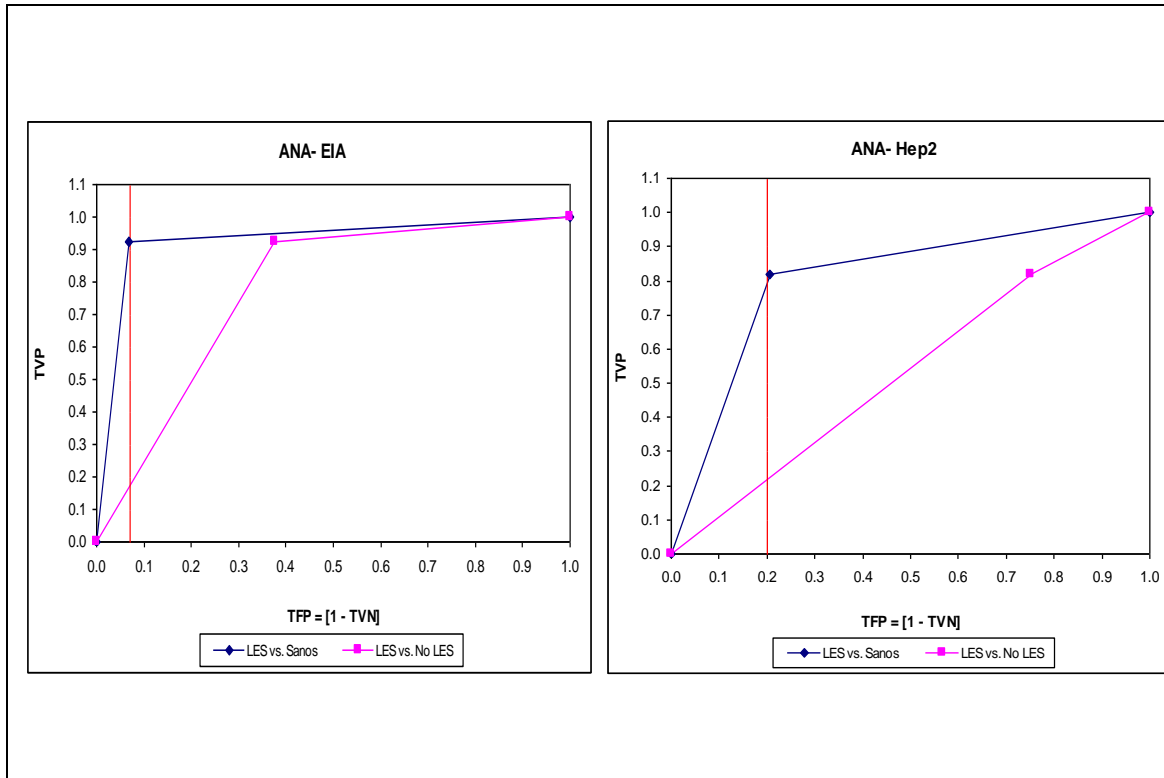
para todo punto de corte posible. Para cualquier autoanticuerpo, la curva ROC ajustada según la especificidad diagnóstica obtenida en sujetos aparentemente sanos brindó un comportamiento operacional más que optimista, si se juzga del tamaño del área bajo la curva ROC. Se exceptúa la determinación de los autoanticuerpos anti-ADNdc, donde las curvas ROC fueron superponibles una sobre la otra.



Fuente: Registro de datos primarios.

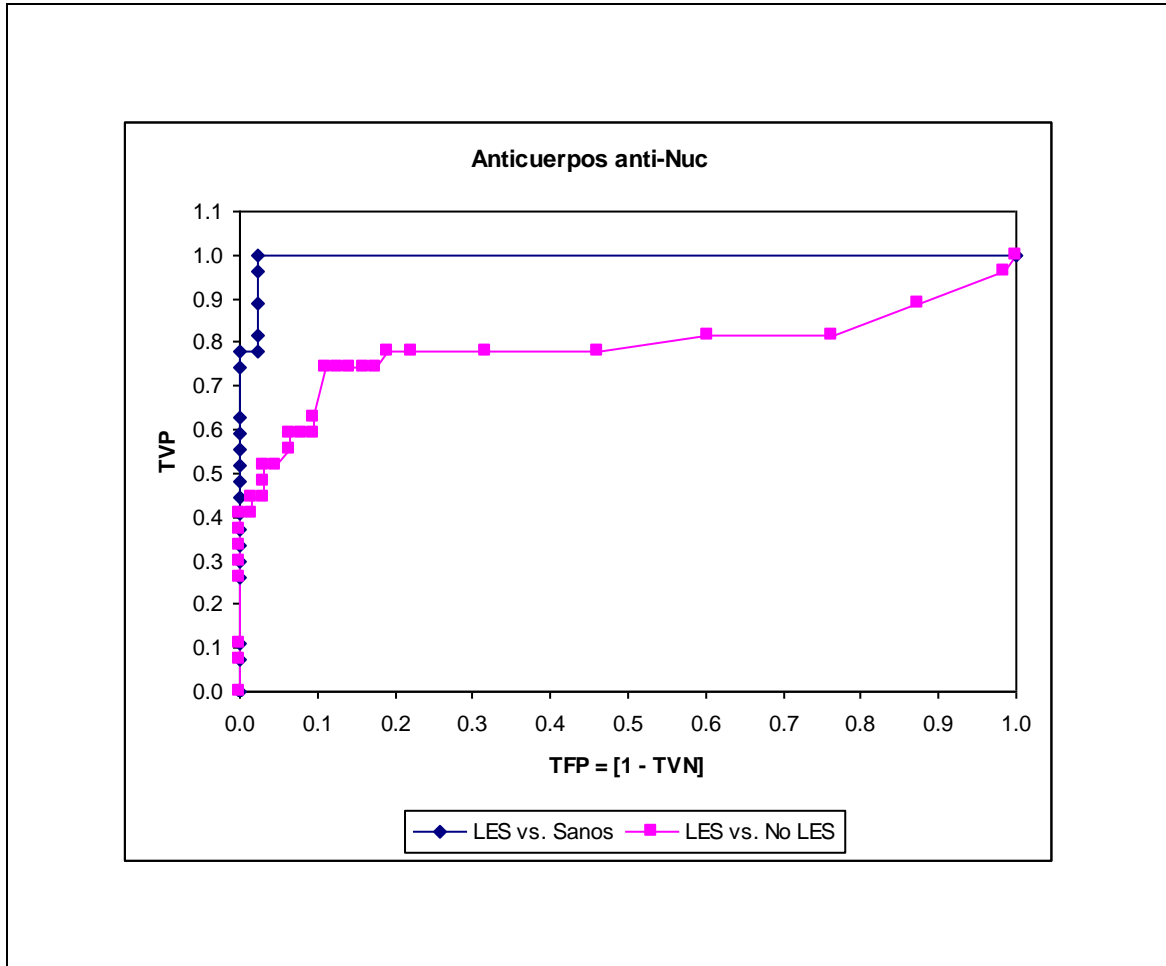
Tamaño de la serie de estudio: 169.

Figura 1. Curvas ROC construidas para la determinación de los autoanticuerpos anti-ADNdc en las subpoblaciones muestreadas. La línea vertical representa el fallo de la especificidad diagnóstica observado en el punto de corte recomendado por el proveedor del estuche de reactivos.



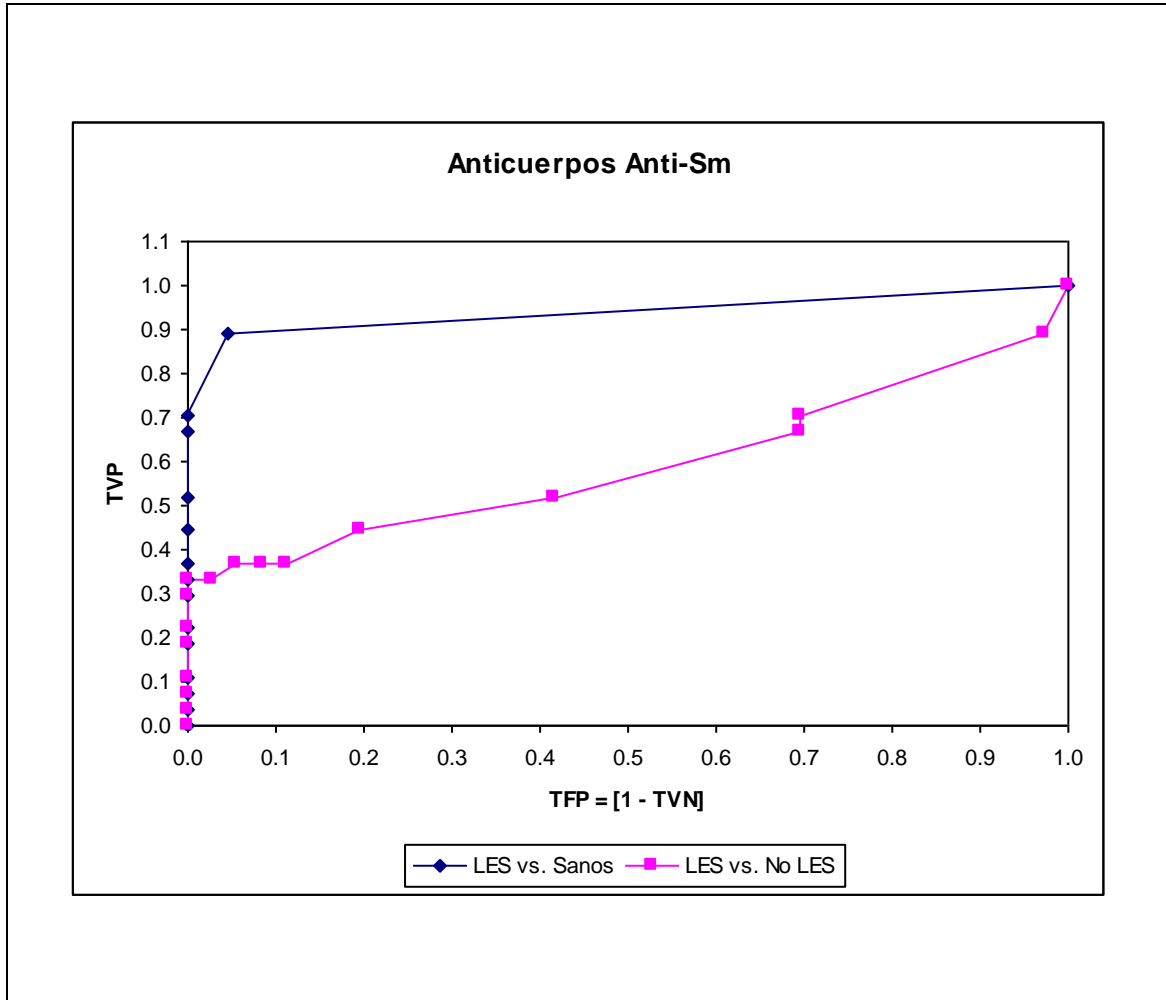
Fuente: Registro de datos primarios.
 Tamaño de la serie de estudio: 169.

Figura 2. Curvas ROC construidas para la determinación de los autoanticuerpos antinucleares en las subpoblaciones muestreadas. *Izquierda:* ANA determinados mediante un ensayo inmunoenzimático. *Derecha:* ANA determinado mediante tinción inmunofluorescente de células HEp-2. La línea vertical representa el fallo de la especificidad diagnóstica observado en el punto de corte recomendado por el proveedor del estuche de reactivos. Leyenda: ANA: Autoanticuerpos antinucleares. EIA: Ensayo inmunoenzimático.



Fuente: Registro de datos primarios.
Tamaño de la serie de estudio: 169.

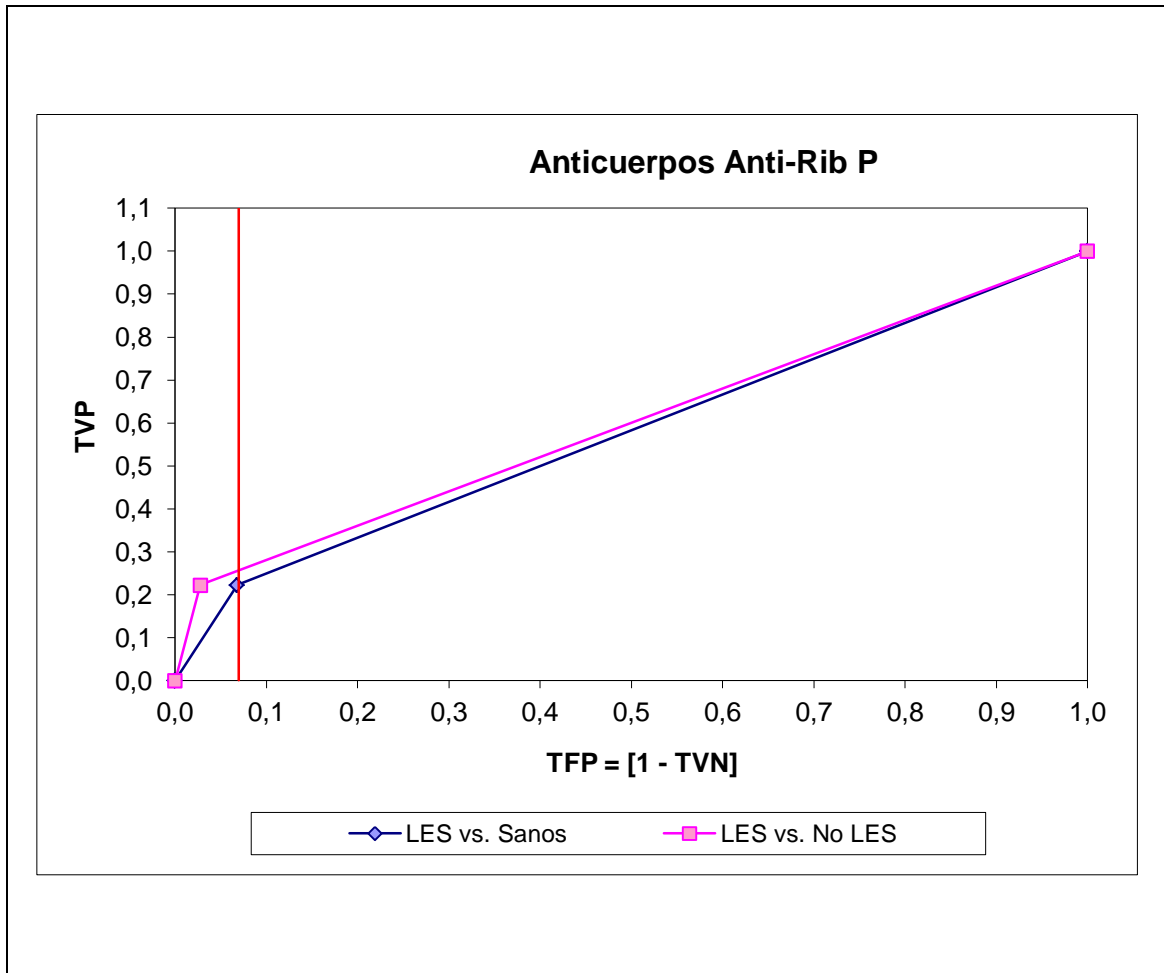
Figura 3. Curvas ROC construidas para la determinación de los autoanticuerpos antinucleosomas en las subpoblaciones muestreadas.



Fuente: Registro de datos primarios.

Tamaño de la serie de estudio: 169.

Figura 4. Curvas ROC construidas para la determinación de los autoanticuerpos anti-Smith en las subpoblaciones muestreadas.



Fuente: Registro de datos primarios.
Tamaño de la serie de estudio: 169.

Figura 5. Curvas ROC construidas para la determinación de los autoanticuerpos anti-ribosomas P en las subpoblaciones muestreadas. La línea vertical representa el fallo de la especificidad diagnóstica observado en el punto de corte recomendado por el proveedor del estuche de reactivos.



Finalmente, la Tabla 4 muestra los estimados del área bajo la curva ROC propios de cada autoanticuerpo en los dos escenarios de administración del mismo.

Tabla 4. Áreas bajo la curva ROC propias de los autoanticuerpos empleados en el diagnóstico del LES. Los valores estimados de las áreas bajo la curva ROC se ajustaron según la subpoblación muestreada. El área bajo la curva ROC (y el correspondiente error de estimación) se estimó mediante métodos no paramétricos (salvo que se diga lo contrario). Se presenta la diferencia Δ entre las correspondientes áreas bajo la curva ROC. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo. Leyenda: LES: Lupus Eritematoso Sistémico. No LES: Otras conectivopatías diferentes del LES. ANA: Anticuerpos antinucleares. ANA-EIA: ANA determinado mediante EIA. EIA: Ensayo inmunoenzimático. ANA-HEp-2: ANA determinado mediante tinción inmunofluorescente de células HEp-2. Anti-DNAdc: Anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena. Anti-Sm: Anti-Smith. Anti-Nuc: Anti-nucleosoma. Anti-Rib P: Anti-Ribosoma P.

Autoanticuerpo	LES vs. Sanos	LES vs. No LES	
Anti-ADNdc	0.9609 \pm 0.0243	0.9528 \pm 0.0288	$\Delta = +0.0089$
ANA-EIA ¶§	0.9289 \pm 0.2794	0.7755 \pm 0.2633	$\Delta = +0.1534$
ANA-Hep2 ¶§	0.8068 \pm 0.2965	0.5341 \pm 0.2635	$\Delta = +0.2727$
Anti-Nuc	0.9949 \pm 0.0056	0.7851 \pm 0.0675	$\Delta = +0.2098$
Anti-Sm	0.9377 \pm 0.0368	0.5926 \pm 0.0790	$\Delta = +0.3451$
Anti-Rib P ¶§	0.5972 \pm 0.2682	0.5770 \pm 0.2641	$\Delta = +0.0202$

¶ El área bajo la curva ROC fue estimada según⁽²¹⁾.

§ El error de estimación del área bajo la curva ROC se estimó mediante métodos recursivos⁽²²⁾.

Fuente: Registro de datos primarios.

Tamaño de la serie de estudio: 169.

El área bajo la curva ROC es un estimado de la exactitud diagnóstica del método de determinación del autoanticuerpo correspondiente. Solo en el caso de la determinación de los anticuerpos anti-ADNdc, la exactitud diagnóstica fue independiente de la subpoblación muestreada: LES vs. Sujetos aparentemente sanos: 0.9609 \pm 0.0243 vs.

LES vs. No LES: 0.9528 \pm 0.0288 ($\Delta = +0.0089$; $p > 0.05$: test de comparación de curvas ROC correlacionadas). En las restantes instancias, el área bajo la curva ROC cuando el rendimiento del autoanticuerpo se ajustó según la especificidad observada en sujetos no LES fue siempre menor (datos no mostrados). La exactitud de los autoanticuerpos ANA-Hep2, anti-Sm y anti-Rib P en el diagnóstico diferencial del LES respecto de otras conectivopatías fue apenas superior a la dictada por el azar.



Discusión

Este trabajo ha evaluado las características operacionales de los autoanticuerpos empleados en el diagnóstico diferencial del LES, entre ellos, los ANA y algunas de sus especificidades. La evaluación del valor diagnóstico de distintos autoanticuerpos es absolutamente necesaria en el LES, por cuanto esta enfermedad no cuenta con características clínicas ni patognomónicas ni tampoco excluyentes: las manifestaciones clínicas del LES pueden demorar años en presentarse abiertamente. La aparición en la circulación sanguínea de los autoanticuerpos expuestos en este trabajo suele preceder las manifestaciones clínicas del LES, y por lo tanto, la determinación de los mismos en muestras de sangre se convierte en una herramienta esencial para el diagnóstico temprano de esta enfermedad^(14,23,34).

De todos los autoanticuerpos evaluados, solamente los anti-ADNdc fueron los que mostraron la mayor exactitud diagnóstica, característica ésta que fue independiente del punto de corte empleado y la subpoblación muestreada. Los anticuerpos anti-DNAc son utilizados universalmente como criterio diagnóstico del LES, y se consideran como la especificidad antinuclear de mayor valor clínico tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del LES^(14,25). No obstante, se ha de señalar que el comportamiento operacional de los anti-ADNdc pudiera depender del tiempo de evolución de la enfermedad, y por medio de esta variable, de la exposición a los fármacos inmunosupresores.⁽²⁶⁾ En esta serie de estudio los pacientes incluidos se restringieron a aquellos con un LES de diagnóstico relativamente reciente. Estudios ulteriores deben orientarse al examen del comportamiento operacional de los anticuerpos anti-ADNdc en pacientes LES que difieren por el tiempo de evolución de la enfermedad lúpica.

Por el contrario, los ANA mostraron un comportamiento operacional desigual, y dependiente tanto del método empleado en la determinación como de la subpoblación de estudio. El empleo de un método inmunoenzimático en la determinación de los ANA se tradujo en elevadas tasas de sensibilidad y exactitud diagnóstica ($\geq 90.0\%$) cuando estas características se ajustaron teniendo como referencia a una subpoblación de sujetos aparentemente sanos. Sin embargo, este comportamiento no se reprodujo cuando la determinación inmunoenzimática de los ANA se aplicó en el diagnóstico diferencial del LES respecto de otras colagenopatías. La exactitud discriminativa en este escenario fue menor del 80.0%: una pérdida de 15 puntos porcentuales. La baja tasa de especificidad diagnóstica de este método de determinación pudiera explicar (en parte) este hallazgo. El empleo de un método IFI para el diagnóstico de los ANA tampoco se reflejó en mejores características



operacionales: aunque la sensibilidad diagnóstica encontrada fue moderada, la especificidad (y por transitividad la exactitud) fue apenas superior a la esperada del azar.

La presencia de ANA es un criterio esencial en el diagnóstico del LES,⁽¹¹⁾ pero la prevalencia de los mismos puede oscilar entre el 67.0 – 94.0 % según el método empleado y el origen étnico de la población muestreada^(12,13). La determinación IFI de los ANA mediante células Hep2 ha sido elevada en años recientes a la categoría de método de referencia en el cribado de los ANA, por cuanto ofrece un amplio surtido de antígenos celulares en las distintas fases del ciclo proliferativo⁽²⁷⁾. Pero no obstante las ventajas diagnósticas que se le suelen adscribir a la determinación IFI de ANA con células HEp-2, son varios los estudios que han revelado comportamientos operacionales deficientes de la misma debido a, entre otras factores, la interpretación subjetiva de los resultados y la insuficiente estandarización de componentes tecnológicos como el sustrato (como la densidad celular y el nivel de proliferación, así como los epítopes crípticos o escondidos), el proceso de inmovilización de la célula, el anticuerpo secundario, e incluso el herraje de microscopía empleado durante la lectura final⁽²⁸⁾. La limitada sensibilidad de la determinación IFI con HEp-2 se ha demostrado frente a antígenos como SS-A/Ro60, Ro52/TRIM21, Jo-1(histidil tRNA sintetasa), Rib-P y PM/Scl^(29,30). En un estudio publicado que comparó las características operacionales de los métodos EIA e IFI, se observó una sensibilidad diagnóstica similar, pero el método EIA se distinguió por una especificidad superior: hallazgos coincidentes con los vistos en este estudio⁽³¹⁾.

Los anticuerpos anti-Nuc, que pertenecen a la familia anti-ADNdc, son marcadores inmunológicos exactos del LES en diferentes poblaciones⁽³²⁾. La determinación de los anti-Nuc ha representado una alternativa diagnóstica útil en pacientes LES que no expresan anti-ADNdc⁽³³⁾. En correspondencia con lo anterior, la determinación de los anti-Nuc mostró una sensibilidad del 70.0 % acompañada de una especificidad cercana al 90.0 %; todo lo cual se trasladó a una exactitud diagnóstica casi del 80.0 %.

Los anticuerpos anti-Sm y anti-Rib han sido propuestos como parte del panel serológico del LES⁽³⁴⁾. Sin embargo, la exactitud diagnóstica implícita en la determinación de los mismos fue apenas superior a la del azar. Los anticuerpos anti-Sm aparecen frente a ribonucleoproteínas en el curso del LES,⁽³⁵⁾ pero solo se presentan en el 25.0 % de los pacientes lúpicos⁽³⁶⁾: hallazgo congruente con lo anotado en este estudio. Se ha señalado la dependencia de los anticuerpos anti-Sm respecto de la constitución genética y las características demográficas de las poblaciones⁽³⁷⁾, y esta circunstancia podría explicar la



prevalencia de los mismos en pacientes LES cubanos que se caracterizan por un grado elevado de mestizaje⁽³⁸⁾. Por su parte, los anticuerpos anti-Rib se dirigen contra proteínas ribosomales dentro de la respuesta autoinmune desencadenada por el LES, y han sido propuestos como una nueva adición al panel serológico de la enfermedad⁽³⁹⁾. Sin embargo, y tal como se señalaba para otros autoanticuerpos, la prevalencia de los anti-Rib puede mostrar diferencias poblacionales, siendo poco frecuente en pacientes caucasoides (13 – 20 %), pero más frecuente en los asiáticos (> 40 %)⁽⁴⁰⁾.

Se debe señalar que las características operacionales de los distintos autoanticuerpos estudiados en el presente trabajo se exploraron en el punto de corte previsto por el fabricante del estuche de reactivos. La implementación acrítica de tales puntos de corte en sujetos cubanos podría ser poco realista, al suponer tasas de especificidad diagnóstica que serían difíciles de satisfacer en la realidad clínica del diagnóstico diferencial del LES. A modo de ejemplo: con un punto de corte de 20 U.mL⁻¹, la especificidad diagnóstica de los autoanticuerpos anti-ADNdc observada fue $\geq 85.0\%$. Dada la exactitud corriente de la determinación de los anticuerpos anti-ADNdc ($\geq 95.0\%$), y que basta con asegurar que la tasa promedio de exactitud sea siempre $\geq 80.0\%$ para los fines asistenciales actuales, el punto de corte se podría elevar hasta 50 U.mL⁻¹ y todavía se aseguraría una especificidad $\geq 95.0\%$. No obstante, el efecto de los cambios que se hagan en el punto de corte de la determinación de un autoanticuerpo (u otro) podría evaluarse en trabajos ulteriores mediante el cálculo correspondiente de las razones de verosimilitudes (del inglés *likelihood ratios*), y el examen de cómo cambian tales razones a medida que se modifica el punto de corte. También la selección de un punto de corte sobre otro podría examinarse mediante el cálculo comparativo de las áreas parciales bajo la curva ROC cuando la misma se restringe a intervalos de elevada especificidad diagnóstica según los intereses del analista.

Conclusiones

Los autoanticuerpos anti-ADNdc fueron los más exactos en el diagnóstico diferencial del LES, seguidos de los anti-Nuc y los ANA determinados mediante métodos inmunoenzimáticos. Por el contrario, los anticuerpos anti-Sm y anti-Rib P y los ANA determinados mediante métodos IFI con células Hep2 mostraron tasas disminuidas de exactitud diagnóstica.



Futuras extensiones

Una evaluación más exhaustiva de las características operacionales de los distintos autoanticuerpos empleados en el diagnóstico diferencial del LES comprendería el cálculo de las razones de verosimilitudes según el punto de corte, el método analítico, y la subpoblación muestreada. También se podría estimar la sensibilidad esperada en la zona de elevada especificidad diagnóstica según el criterio del proveedor del estuche de reactivos mediante el cálculo de la correspondiente área parcial bajo la curva ROC. El efecto que tendría en las características operacionales del autoanticuerpo el cambio que se haga en los puntos de corte empleados para la definición de la positividad diagnóstica sería asimismo otra línea de indagación a satisfacer en futuras investigaciones. Igualmente, las características operacionales del autoanticuerpo deberían examinarse en presencia de covariables como el tiempo de evolución de la enfermedad lúpica.

Referencias

1. Boumpas DT, Bertias GK, Fanouriakis A. 2008–2018: A decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1547-8.
2. Colmán IA, Ávila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2016;14(1):0-0. Disponible en: <https://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/780>. Fecha de última visita: 5 de Mayo del 2020.
3. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Op Rheumatol* 2018;30:144-53.
4. Izquierdo JA, Martínez NC, Ochaita PL. Características epidemiológicas de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2014;105:69-73.
5. Li T, Carls GS, Panopolis P, Wang S, Gibson TB, Goetzel RZ. Long-term medical costs and resource utilization in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A five-year analysis of a large Medicaid population. *Arthritis Care Res* 2009;61:755-63.
6. Khamashta MA, Bruce IN, Gordon C, Isenberg DA, Ateka-Barrutia O, Gayed M; *et al.* The cost of care of systemic lupus erythematosus (SLE) in the UK: Annual direct costs for adult SLE patients with active autoantibody-positive disease. *Lupus* 2014;23:273-83.



7. Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado A, Sabio JM, Pallarés L, Hernández-Pastor LJ, Iglesias M. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: The LUCIE study. *Rev Clín Esp* 2013;213:127-37.
8. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, Daikh D, Dörner T, Jayne D; *et al.* Developing and refining new candidate criteria for systemic lupus erythematosus classification: An international collaboration. *Arthritis Care Res* 2018;70:571-81.
9. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F; *et al.* First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1549-57.
10. Yaniv G, Twig G, Shor DBA, Furer A, Sherer Y, Mozes O, *et al.* A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimm Rev* 2015;14:75-9.
11. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J; *et al.* Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res* 2018;70:428-38.
12. Willems P, De Langhe E, Westhovens R, Vanderschueren S, Blockmans D, Bossuyt X. Antinuclear antibody as entry criterion for classification of systemic lupus erythematosus: Pitfalls and opportunities. *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):e76-e76. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/78/8/e76.abstract>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
13. Kokuina E. Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med* 2014;53(2): 201-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000200009&lng=es. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
14. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, Rubertone MV, Dennis GJ, Harley JB. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2001;54(1-2):211-9.



15. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R; *et al.* Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: A multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol* 2015;34:1217-23.
16. Gheita TA, Abaza NM, Hammam N, Mohamed AAA, El-Gazzar II, Eissa AH. Anti-dsDNA titre in female systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease manifestations, damage and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2018;27:1081-7.
17. Mummert E, Fritzer MJ, Sjöwall C, BentowC, Mahler M. The clinical utility of anti-double-stranded DNA antibodies and the challenges of their determination. *J Immunol Meth* 2018;459: 11-9.
18. Kokuina E, Estévez del Toro M, Gutiérrez Á, Ortiz A, Sánchez Y, Pérez Campos D. Anticuerpos antinucleares específicos y afectaciones orgánicas en 180 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Reumatol* 2015;17(2):104-111. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000200002&lng=es. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
19. Fernández Mesa TA, Sánchez Martínez C, Junco-Calzadilla, R., González, G. D. G., & Iglesias-González, I. M. (2016). Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. *Revista Cubana de Reumatología*, 18(2), 192-196. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000400004. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
20. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
21. Cantor SB, Kattan MW. Determining the area under the ROC curve for a binary diagnostic test. *Med Dec Making* 2000;20:468-70.
22. Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: Review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol* 2018;63(7):07TR01-07TR01. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/aab4b1/meta>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
23. Spronk PE, Bootsma H, Kallenberg CG. Anti-DNA antibodies as early predictor for disease exacerbations in SLE. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:211-8.
24. Aho KI, Koskela PE, Mäkitalo R, Heliövaara M, Palosuo TI. Antinuclear antibodies heralding the onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1377-9.
25. Bai Y, Tong Y, Liu Y, Hu H. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2018;191:1-10.



26. Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks. *Clin Exp Immunol* 2015;179:5-10.
27. Adams BB, Mutasim DF. The diagnostic value of anti-nuclear antibody testing. *International Journal of Dermatology* 2000;39(12):887-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-4362.2000.00109.x>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
28. Meroni PL, Chan EK, Damoiseaux J, Andrade LEC, Bossuyt X, Conrad K; *et al.* Unending story of the indirect immunofluorescence assay on HEp-2 cells: Old problems and new solutions? *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):e46-e46. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/78/6/e46?utm_term=1-B&utm_content=americas&utm_campaign=alljjs&utm_medium=cpc&utm_source=trendmd. Fecha de última visita: 9 de Febrero del 2020.
29. Hoffman IEA, PeenelVeys EM, Keyser F. Detection of specific antinuclear reactivities in patients with negative anti-nuclear antibody immunofluorescence screening tests. *Clin Chem* 2002;48:2171-6. Disponible en: <http://www.clinchem.aaccjnls.org/content/48/12/2171.short>. Fecha de última visita: 9 de Febrero del 2020.
30. Kidd K, Cusi K, Mueller R, Goodner M, Boyes B, Hoy E. Detection and identification of significant ANAs in previously determined ANA negative samples. *Clin Lab* 2005;51:517-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16285474>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
31. Shovman O, Gilburd B, Barzilai O, Shinar E, Larida B, Zandman G, *et al.* Evaluation of the BioPlex 2200 ANA screen. Analysis of 510 healthy subjects: Incidence of natural/predictive autoantibodies. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050(1):380-8. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1313.120>. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2020.
32. Cairns PA, McMillan SA, Crockard AD, Meenagh GK, Duffy EM, Armstrong DJ; *et al.* Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 272–3. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/62/3/272.short>. Fecha de última visita: 7 de Febrero del 2020.
33. Min DJ, Kim SJ, Park SH, Seo YI, Kang HJ, Kim WU; *et al.* Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:13-8.



-
34. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:47-54.
 35. Zieve GW, Khusial PR. The anti-Sm immune response in autoimmunity and cell biology. *Autoimmun Rev* 2003;2:235-40.
 36. Agarwal S, Harper J, Kiely PDW. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:407-12.
 37. Martinez-Cordero E, Martinez-Miranda E, Negrete-Garcia MC, Padilla A, Aguilar Leon DE. Anti-dsDNA and Sm autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1992;11:341-5.
 38. Kokuina E. Importancia de indicar e interpretar las pruebas de autoanticuerpos. *Rev Cubana Med* 2016;55(4):324-39. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000400007&lng=es. Fecha de última visita: 10 de Febrero del 2020.
 39. Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, Zampiere S, Quinzanini M, Bendo R; *et al.* Diagnostic test for antiribosomal P protein antibodies: A comparative evaluation of immunoblotting and ELISA assays. *J Autoimmun* 2002;19(1-2):71-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841102905950>. Fecha de última visita: 8 de Febrero del 2020.
 40. Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M; *et al.* International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vacc Immunol* 2006;13:77-83. Disponible en: <http://cvi.asm.org/content/13/1/77.short>. Fecha de última visita: 9 de Febrero del 2020.



ORIGINAL

Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado

Relationship between haematological markers and pathological complete response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer

Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera

Radiation Oncology Department of Hospital Universitario La Paz, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: abraham.ocanto@gmail.com (Abrahams Ocanto).

Recibido el 12 de mayo de 2020; aceptado el 18 de agosto de 2020.

Cómo citar este artículo:

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Relación entre marcadores hematológicos y la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado. JONNPR. 2020;5(11):1356-66. DOI: 10.19230/jonnpr.3754

How to cite this paper:

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Relationship between haematological markers and pathological complete response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer. JONNPR. 2020;5(11):1356-66. DOI: 10.19230/jonnpr.3754



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. Múltiples marcadores hematológicos de inflamación pueden tener relación con un peor pronóstico en los pacientes oncológicos.

Propósito. Este estudio evaluó si los cambios en marcadores hematológicos antes y después del tratamiento quimio-radioterápico (QT-RT) en cáncer de recto pueden estar asociados con la respuesta patológica completa.

Material y método. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 140 pacientes con cáncer de recto que recibieron tratamiento radioterápico neoadyuvante seguido de resección quirúrgica



fueron revisados retrospectivamente. Se realizó analítica completa antes y después del tratamiento QT-RT. Se evaluaron leucocitos, hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, monocitos, ratio neutrófilo-linfocitos (NLR), ratio plaqueta-linfocitos (PLR) y ratio linfocitos-monocitos (LMR).

Resultados. La respuesta patológica completa fue de 17,5%. Los marcadores hematológicos tuvieron una disminución significativa tras el tratamiento de QT-RT ($p < 0,05$), sin embargo en nuestro análisis no se relacionó con la respuesta patológica completa, salvo el PLR ($p = 0,027$).

Conclusión. Los marcadores hematológicos antes y después del tratamiento neoadyuvante no predicen la respuesta tumoral tras QT-RT en este estudio. Sin embargo una muestra mayor puede presentar resultados estadísticamente significativos, especialmente con los monocitos.

Palabras clave

recto; cáncer; marcadores hematológicos

Abstract

Introduction. Multiple haematological markers of inflammation might be related with poor prognosis in oncological patients.

Purpose. This study evaluated whether changes of haematological markers before and after chemoradiotherapy treatment in rectal cancer might be associated to pathological complete response.

Material and Methods. Medical records of 140 patients with rectal cancer who received neoadjuvant radiotherapy followed by surgical resection were retrospectively review. Complete blood counts (CBC) was measured days before and after period of RT. We assessed white blood cells count (WBC), hemoglobin levels (Hb), neutrophils count, lymphocytes count, monocytes count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR).

Results. The overall rate of pCR was 17,5%. Hematological markers had a statistically significant decrease after CRT treatment ($p < 0,05$), however in our analysis they do not predict complete pathological response.

Conclusion. Haematological markers before and after neoadjuvant treatment do not predict tumor responses in this study. However, a larger sample can show statistically significant results, especially in monocytes ratio.

Keywords

rectum; cancer; haematological markers



Introducción

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo. A pesar de todos los avances de los últimos años en cuanto a técnica quirúrgica, cuidados perioperatorios y terapia adyuvante, sólo la mitad de los pacientes sometidos a una cirugía potencialmente curativa está vivo a los 5 años⁽¹⁾. El tratamiento óptimo del cáncer rectal localmente avanzado en las últimas décadas, consiste en una radioquimioterapia preoperatoria seguido de una resección radical⁽²⁾. La evolución del tratamiento quirúrgico exclusivo hacia un concepto multimodal se ha reflejado en unos resultados oncológicos excelentes.

Para poder indicar el tratamiento adecuado en cada uno de estos pacientes, es importante conocer los factores de buen y mal pronóstico asociado a cada uno de ellos de manera individual.⁽³⁾

La inflamación relacionada con los tumores, es un campo que muestra un interés creciente ya que dicho estado inflamatorio alrededor de la masa tumoral, puede cambiar las circunstancias biológicas al aumentar la permeabilidad vascular, formación de vasos y proliferación celular⁽²⁾. En los últimos años, se ha estudiado la posibilidad de que exista relación entre los valores de marcadores hematológicos en la sangre del paciente durante el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia y la respuesta patológica que presentará posteriormente el tumor. Las cifras y variaciones de estos parámetros, se relacionan con la interacción entre el microambiente tumoral y el sistema inmune del paciente.

El objetivo de este estudio retrospectivo por tanto, es analizar si en nuestros pacientes existía una correlación entre los valores del hemograma previo a comenzar la neoadyuvancia y las diferencias existentes una vez iniciado, y determinar si se relacionaban con una mejor o peor respuesta patológica tras la realización de la cirugía posterior.

Material y método

Pacientes

Analizamos las historias clínicas de manera retrospectiva de 140 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado, desde el 01 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018 en el Hospital Universitario La Paz. Se obtuvieron datos demográficos, así como el hemograma antes de iniciar tratamiento neoadyuvante y al finalizar el mismo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) diagnóstico anatomopatológico de cáncer de recto; b) T2-T4 clínico con/sin N+ diagnosticado por MRI; c) Tratamiento neoadyuvante con



quimioradioterapia (QT-RT) o radioterapia exclusiva seguido de resección mesorrectal total (RMT); d) hemograma completo antes del tratamiento neoadyuvante y al finalizar el mismo, previo RMT.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	n = 140
Edad	
Media	68,2 (+/- 11,08)
Sexo	
Masculino	73 (52,1%)
Femenino	67 (47,9%)
cTNM	
T2	15 (10,7%)
T3	105 (75%)
T4	20 (14,3%)
N positivo	131 (93,6%)
N negativo	9 (6,4%)
Estadio tumoral	
IIA	6 (4,3%)
IIB	2 (1,4%)
IIIA	10 (7,1%)
IIIB	107 (76,4%)
IIIC	4 (2,9%)
IVA	11 (7,9%)
Grado de diferenciación	
G1	22 (15,8%)
G2	80 (57,1%)
G3	10 (7,1%)
Desconocido	28 (20%)
Localización	
≤5 cm	47 (33,6%)
5-10 cm	81 (57,8%)
≥10 cm	12 (8,6%)
CEA (ng/ml)	
Media	5,6
Rango	0-94
Desconocido	27
Ca 19.9 (UI/ml)	
Media	28,5
Rango	0-1158
Desconocido	45
Tratamiento radioterápico	
RT estándar + QT	130 (92,9%)
RT IMRT + QT	14 (7,1%)



Tratamiento radioterápico

A toda la muestra se le realizó TC de simulación con sistema de inmovilización adecuada (belly-board). Contorneo de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo según guías de la RTOG. Se planificó el tratamiento radioterápico mediante el planificador Mónaco de Elekta (v. 5.00.00). El tratamiento se hizo con técnica 3D conformada, con una dosis de 45Gy incluyendo enfermedad ganglionar subclínica y tumoral seguida de una sobreimpresión de 5,4Gy a nivel del tumor con un fraccionamiento de 1,8Gy/fracción. Un subgrupo de pacientes: 14 (10%) tratados con técnica de intensidad modulada VMAT con IGRT (cone beam) con una dosis de 45 Gy a nivel de enfermedad subclínica y de forma concurrente una sobreimpresión con escalada de dosis hasta 53,7Gy a nivel del tumor. Se realizaron verificaciones semanales del tratamiento mediante imagen portal. La dosis de capecitabina fue de 850mg/m², dos veces al día durante los días en que se administraba la radioterapia.

Recogida de datos

Se obtuvieron datos de hemograma completo previo inicio de tratamiento radioterápico y al finalizar el mismo, incluyendo WBC, valores absolutos de neutrófilos, monocitos, linfocitos, niveles de Hb y conteo de plaquetas, obtenido por punción venosa periférica. NLR, PLR y LMR fueron calculados como el ratio de neutrófilos, plaquetas y linfocitos divididos entre linfocitos y monocitos respectivamente. Los paciente fueron estadificados de acuerdo al sistema de clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), séptima y octava edición. La evaluación de la respuesta patológica tumoral a la neoadyuvancia se basa en el grado de regresión tumoral descrito por Dworak y col.

Análisis estadístico

La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media \pm desviación típica, máximo y mínimo. Las asociaciones entre los diferentes tiempos se analizaron mediante el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de la t' Student, para muestras relacionadas, para las variables continuas. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).



Resultados

Característica clinicopatológicas

Las características de los pacientes así como los datos hematológicos se describen en las Tablas 1 y 2. La tasa de respuesta patológica completa es de 17,5%, la respuesta patológica parcial fue del 80,1%. El downstaging tumoral después del tratamiento neoadyuvante fue de 31,8%. El grado de regresión de Dworak se determinó en 140 pacientes del total y fue de 4 (2,8%), 26 (18,6%), 61 (43,6%) 25 (17,9%) y 24 (17,1%) para los grados 0, 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

Relación entre WBC, niveles de Hb, ratio NLR, PLR, LMR y respuesta a RT

Se hizo un análisis entre los valores de WBC, niveles de Hb, valores absolutos de neutrófilos, monocitos, linfocitos y niveles de Hb, junto con los ratios NLR, PLR y LMR.

Se observó una disminución estadísticamente significativa al comparar pre y post RT los valores absolutos de WBC ($p < 0,002$), linfocitos ($p < 0,001$), monocitos ($p < 0,001$), PLQ ($p < 0,001$), Hb ($p < 0,001$) y los ratios NLR ($p < 0,001$), LMR ($p < 0,001$) y PLR ($p < 0,001$).

Análisis de respuesta tumoral

La respuesta tumoral al tratamiento con QT-RT es evaluado en la pieza anatomopatológica tras la cirugía.

Los análisis individuales de WBC ($p > 0,23$), neutrófilos ($p > 0,29$), linfocitos ($p > 0,60$), monocitos ($p > 0,05$), PLQ ($p > 0,38$) y Hb ($p > 0,82$) comparados con el grado de respuesta tumoral usando la prueba ómnibus demostraron que su evolución no depende de ninguna de las variables.

De igual forma se demostró con la misma prueba estadística para los ratios: NLR ($p > 0,61$), LMR ($p > 0,59$) y PLR ($p = 0,027$).



Tabla 2. Datos hematológicos

	Pre-neoadyuvancia	Post-neoadyuvancia
WBC	7433,9 ± 2664,9	6467,5 ± 3824,7
Neutrófilos	4556,6 ± 2324,59	4832,5 ± 3572,5
Linfocitos	1915,3 ± 898,9	770,7 ± 542,9
Monocitos	537,30 ± 244,5	471,9 ± 253,2
Hemoglobina	13 ± 1,8	12,5 ± 1,5
Plaquetas	248,1 ± 93,9	220,4 ± 82,6
Ratio Neutrófilos/Linfocitos	3 ± 2,7	9,4 ± 12,9
Ratio Linfocitos/Monocitos	3,9 ± 1,8	2 ± 2
Ratio Plaquetas/Linfocitos	81,7 ± 68,8	0,4 ± 0,3

Discusión

La relación entre inflamación y cáncer es una cuestión que se discute y estudia desde el siglo XIX. En esta época, Virchow, fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral, planteando la hipótesis de que dicha inflamación tiene importancia en el desarrollo del cáncer. Desde entonces, se conoce que la inflamación alrededor del tumor puede cambiar las condiciones biológicas al producir un aumento de la permeabilidad vascular, la angiogénesis, la proliferación celular y la movilización de las células, estimulando por tanto el proceso inflamatorio tanto la proliferación del tumor como las posibles metástasis.

Dado que el entorno biológico alrededor del tumor puede cambiar de manera significativa con el tratamiento de radioquimioterapia, se ha estudiado el papel de los marcadores hematológicos como predictores de respuesta patológica al tratamiento, en este caso, al tratamiento con RTQT neoadyuvante en el cáncer de recto localmente avanzado. La respuesta inmune antitumoral podría estar inducida por dicho tratamiento neoadyuvante, por lo que existe un interés creciente en conocer si los cambios producidos en la respuesta inmune se podrían medir de manera más o menos precisa y ayudar a predecir la respuesta.

En el año 2013, ya se observó un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, menor supervivencia global y libre de progresión en los pacientes con ratio neutrófilo/linfocito elevado (NLR). Se plantearon dos teorías para explicar dichos hallazgos: en primer lugar, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) es producido por los neutrófilos, e influye de manera importante en la angiogénesis, aumentando la capacidad del tumor para diseminarse, por lo que mayor cantidad de neutrófilos produciría mayor riesgo de recidiva. En segundo lugar, la elevación de los marcadores sistémicos se asocia a linfopenia y la respuesta inmune tumoral está mediada por la inmunidad celular, dependiente de linfocitos, por lo que esto también podría afectar al pronóstico.⁽¹⁾



Biológicamente, la neutrofilia representa aumento de la respuesta inflamatoria, mientras que linfopenia indica disminución de la respuesta inmune de las células tumorales. El NLR refleja por tanto el equilibrio en la inmunidad del huésped entre pro y anti actividad tumoral. Los linfocitos T, en especial CD4 o CD8, inducen apoptosis en las células tumorales. Basándonos en esto, un elevado NLR sugiere un estado pro-tumoral y por el contrario, un bajo NLR, un estado anti-tumoral y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. En el trabajo de Jeon et al., los pacientes con un alto NLR mostraron una pobre respuesta tumoral tras la RTQT neoadyuvante, conllevando peor supervivencia. Estos resultados fueron concordantes con estudios previos⁽⁴⁾.

En una revisión sistemática incluyendo aproximadamente 10000 pacientes con cáncer rectal avanzado, un NLR preterapéutico elevado se relacionó con peor supervivencia global y asociada al cáncer⁽⁵⁾. En nuestro estudio, el NLR no se relacionó de manera significativa con predicción de respuesta.

Los niveles de hemoglobina es otro parámetro que evaluamos en nuestro estudio, recogiendo los valores pre y post neoadyuvancia, sin encontrar una relación significativa con la respuesta tumoral. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Clarke et al. En UK, se observó que niveles más elevados previo al inicio de la RTQT, se asociaron con respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto. En este mismo estudio, tampoco se objetivó que el CEA resultase un buen predictor a la respuesta a la neoadyuvancia⁽⁶⁾, en contraposición a trabajos previos donde los niveles de CEA circulante podían resultar ser un valor pronóstico determinado. Esta diferencia se adjudicó al hecho de que los valores de CEA pueden aumentar en pacientes fumadores, y dicha variable no se registró a la hora de recogida de datos. En nuestro estudio, el valor de CEA tampoco se incluyó, al no disponer del mismo en la totalidad de los pacientes de la muestra.

Tanto los linfocitos como los monocitos, pueden tener diferente influencia en el tumor. Los monocitos asociados a macrófagos se sugirió que tienen un papel crucial en la supresión de la inmunidad tumoral, la migración de las células tumorales y la invasión. Sin embargo, forsell et al. demostraron que una densa infiltración de macrófagos en el margen del tumor fue un factor de buen pronóstico en los pacientes con cáncer de colon⁽⁷⁾. Por lo tanto, la relación entre ratio linfocito-monocito (LMR) y pronóstico de cáncer colorrectal no está claro. El estudio realizado por Wu et al. en el año 2016, fue el primer estudio observacional a gran escala que demostró que no existe asociación entre LMR y supervivencia global y libre de progresión en el cáncer rectal,⁽⁸⁾ concordante con los resultados de nuestro estudio.



El ratio plaqueta/linfocito (PLR) fue un parámetro estudiado por Lee et al, pero de una manera novedosa, ya que así como en estudios previos se habían valorado los valores pre y post tratamiento neoadyuvante para intentar predecir la respuesta patológica, en este caso, se estudió el cambio en esos valores y los valores intra tratamiento. Se observó que el grado de aumento de PLR intratratamiento fue el predictor más adecuado de respuesta patológica entre las variables hematológicas durante la neoadyuvancia, siendo superior a PLR post tratamiento y permitiendo una detección precoz de la respuesta durante la neoadyuvancia⁽⁹⁾. En nuestro estudio, el PLR fue la única variable estadísticamente significativa ($p=0,027$), en el hecho de que el riesgo de recaída aumentaba un 0,4% por cada unidad de aumento en la variable plaqueta/linfocito.

Los linfocitos son las células sanguíneas periféricas más sensibles a la radioterapia. En el estudio realizado por Lee et al, basado en los cambios de las células inmunes y las citoquinas en respuesta a la radioquimioterapia en el cáncer rectal, se observó que durante dicho tratamiento, el número total de linfocitos decreció, mientras que los neutrófilos y monocitos aumentaron o se mantuvieron. Con estos hallazgos se postuló que estas dos últimas células son más resistentes a la neoadyuvancia y esto puede estar en relación con la respuesta al tratamiento⁽¹⁰⁾. También se objetivó en este trabajo que los cambios más drásticos en las citoquinas ocurren normalmente un mes después de terminar la neoadyuvancia, siendo una de ellas la IL-12, que es considerada una de las principales efectoras de la inmunidad antitumoral (participa en la presentación de antígenos y en el proceso de ligando entre las células T tipo I CD4 helper y las células presentadoras de antígenos). En nuestro trabajo, el número de linfocitos y las citoquinas no se estudiaron de manera individual.

Como ya comentamos previamente, existe una interacción compleja entre la respuesta inmune local relacionada con el cáncer y la reacción inmune sistémica, ya que tanto las células tumorales como las inmunes, pueden secretar citoquinas en la circulación sistémica. Esta comunicación entre el tumor y órganos como médula ósea o bazo, puede dar lugar a mielopoyesis aberrante, lo que produciría un mayor reclutamiento de células inmunes en el microambiente tumoral. Por lo tanto, se puede deducir que un alto recuento sistémico de células inmunes derivadas de células mieloides (monocitos, macrófagos, neutrófilos) se han asociado a peor pronóstico y a progresión tumoral, en contraste con un alto número de linfocitos periféricos.

Braun et al, en Alemania, en un estudio publicado recientemente en el año 2019, incluyó el volumen tumoral como variable para intentar predecir la respuesta al tratamiento⁽³⁾. En este estudio, además, un NLR pretratamiento elevado se asoció con una menor



probabilidad de conseguir una respuesta patológica completa con la terapia neoadyuvante. Encontraron una fuerte asociación entre NLR y volumen tumoral primario, teniendo los T4 un NLR mayor. Estos hallazgos, son concordantes con los referidos por Kim et al., quienes encontraron asociación entre el mayor diámetro tumoral en la estadificación radiológica pretratamiento con un NLR elevado y la menor probabilidad de conseguir una buena respuesta histológica⁽¹¹⁾.

En una revisión sistemática, Haram et al, encontraron que un elevado NLR se asoció con un alto estadio T o enfermedad en estadio III-IV. Estos hallazgos se confirmaron con la cohorte de Braun et al, que muestran un NLR significativamente mayor en pacientes con tumores T4 comparados con pacientes con T1-T3^(3,11). En nuestra muestra de pacientes, no relacionamos dichas variables.

Conclusiones

Como conclusiones de nuestro trabajo, obtuvimos que los marcadores hematológicos estudiados disminuyeron de manera significativa después del tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia pero que no pueden predecir en nuestro caso, la respuesta patológica tumoral.

Referencias

1. Urrejola G. I, Bambs C. E., Espinoza M. A. Et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. Rev. Med Chile 2013; 131: 602-608.
2. Lee J H, Jeong J U, Kim S H, et al. Nadir/pre-chemoradiotherapy ratio of White blood-cell count can predict tumor response and recurrence-free survival in locally advanced rectal cancer: a multi-institutional analysis. International Journal of Colorectal Disease. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3174-8>.
3. Braun L H, Baumann D, Zwirner K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer- Novel biomarker of tumor immunogenicity during radiotherapy or confounding variable? Int. J. Mol. Sci 2019, 20, 2448.
4. Jeon B H, Shin U S, Moon S M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a predictive marker for treatment outcomes in patients with rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation followed by surgery. Ann Coloproctol 2019;35 (2): 100-106



5. Haram, A.; Boland, M.R; Kelly, M.E; Bolger, J.C; Waldron, R.M, Kerin, M.J. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *J. Surg. Oncol.* 2017, 115, 470-479.
6. Clarke TL, White DA, Osborne ME et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with serum biomarkers. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: 373-377
7. Forssell J, Oberg A, Henriksson ML, et al. High macrophage infiltration along the tumor front correlatos with improved survival in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1472-9
8. Wu Q-B, Wang M, Hu T, et al. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer. *Medicine* (2016) 95:44 (e4945)
9. Lee J H, Song C, Kang S-B et al. Predicting pathological complete regression with haematological markers Turing neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Anticancer research* 38:6905-6910 (2018)
10. Lee Y J, Lee S B, Beak S K, et al. Temporal changes in immune cell composition and cytokines in response to chemoradiation in rectal cancer. *Scientific reports* (2018) 8:7565
11. Kim, I.Y; You, S.H.; Kim, Y.W. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg.* 2014,14, 94.



ORIGINAL

Filogeografía de *glmM* en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con patologías gástricas al sur de México

Phylogeography of glmM in Helicobacter pylori strains isolated from patients with gastric pathologies in southern Mexico

Alan Michelle Ferman-Orduña¹, Rogelio Gabriel Torres-Ramos¹, Adolfo Román-Román¹, Angela Victoria Forero-Forero², Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma³, Jeiry Toribio-Jiménez¹

¹Laboratorio de Microbiología Molecular y Biotecnología Ambiental, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero. México.

²Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México.

³Departamento de Medicina y Coordinación de la Maestría en Salud Pública en [ICSa-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca hidalgo, México.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jeiryjimenez2014@gmail.com (Jeiry Toribio Jiménez).

Recibido el 17 de mayo de 2020; aceptado el 28 de agosto de 2020.

Cómo citar este artículo:

Ferman-Orduña AM, Torres-Ramos RG, Román-Román A, Forero-Forero AV, Ruvalcaba Ledezma JC, Toribio-Jiménez J. Filogeografía de *glmM* en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes con patologías gástricas al sur de México. JONNPR. 2020;5(11):1367-77. DOI: 10.19230/jonnpr.3769

How to cite this paper:

Ferman-Orduña AM, Torres-Ramos RG, Román-Román A, Forero-Forero AV, Ruvalcaba Ledezma JC, Toribio-Jiménez J. Phylogeography of *glmM* in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with gastric pathologies in southern Mexico. JONNPR. 2020;5(11):1367-77. DOI: 10.19230/jonnpr.nnnn



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. *Helicobacter pylori* posee un genoma de aproximadamente 1600 genes, el gen *glmM* está altamente conservado y se ha utilizado para identificar *H. pylori* por su sensibilidad y especificidad en biopsias gástricas. La diversidad genética de *H. pylori* es alta entre cepas del mismo origen geográfico y



es aún más a escala global. En México, son pocos los estudios que destacan la importancia de la variabilidad genética de esta bacteria, la cual es estudiada mediante técnicas moleculares.

Objetivo. Analizar la variabilidad genética del gen *glmM* en cepas de *H. pylori* de pacientes con patologías gástricas.

Metodología. Se analizaron solo 90 secuencias del gen *glmM* (10 de grupo de estudio y 80 depositadas en el GenBank), posteriormente realizamos redes de haplotipos, donde se puede observar las diferencias en pasos mutacionales de las secuencias a nivel estatal y con otros grupos geográficos con el fin de hacer una reconstrucción de filogenia basada en las relaciones ancestro-descendiente.

Resultados. Las cepas analizadas provenían el 30% hombres y 70% mujeres, con una edad promedio de 42 años, con diagnóstico de gastritis, las secuencias de *glmM* mostraron variabilidad genética. De las secuencias analizadas, se propone confirmar la presencia de ocho haplotipos que se agrupan separados.

Conclusiones: Se sugiere hacer estudios detallados a nivel molecular de los haplotipos del gen *glmM* en cepas de *H. pylori* para conocer su distribución geográfica con la finalidad de conocer las cepas circulantes a nivel mundial y con esto evitar los resultados negativos.

Palabras clave

Helicobacter pylori; variabilidad genética; gen *glmM*; filogeografía

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* has a genome of approximately 1600 genes, the *glmM* gene is highly conserved and has been identified to identify *H. pylori* due to its sensitivity and specificity in gastric biopsies. The genetic diversity of *H. pylori* is high among strains of the same geographical origin and is even more of a global scale. In Mexico, studies that study the importance of the genetic variability of this bacterium, which is studied by molecular techniques.

Aim. To analyze the genetic variability of the *glmM* genus in *H. pylori* strains of patients with gastric pathologies.

Methodology. Only 90 sequences of the *glmM* genus were analyzed (10 of study group and 80 deposit in GenBank), to carry out haplotype networks, where the differences in the steps of the relationships at the state level and with other geographical groups can be observed in order to do a reconstruction of phylogeny based on ancestor-descendant relationships.

Results. The strains analyzed showed 30% of men and 70% of women, with an average age of 42 years, diagnosed with gastritis, the *glmM* sequences. From the sequences analyzed, it is proposed to confirm the presence of eight haplotypes that are grouped separately.

Conclusions. We suggest university studies at the molecular level of the *glmM* haplotypes in strains of *H. pylori* to know their geographical distribution in order to know the circulating strains worldwide and with this avoid negative results.



Keywords

Helicobacter pylori; genetic variability; *glmM* gene; phylogeography

Introducción

Helicobacter pylori se encuentra en la mitad de la población mundial. Su prevalencia muestra una alta variabilidad según la región geográfica, etnia, raza, edad y factores socioeconómicos, y es alta en países en desarrollo⁽¹⁾. La diversidad de los genotipos de *H. pylori* parece reflejar la historia de sus hospederos, y se correlaciona con la historia de la migración humana⁽²⁾. Las cepas de *H. pylori* de diferentes áreas geográficas muestran características filogeográficas muy específicas, estas pueden ser empleadas para el desarrollo de estudios más complejos⁽³⁾.

El gen *glmM* antes conocido como *ureC*, codifica para una fosfoglucosamina mutasa; y está considerado como “house keeping” y participa directamente en la biosíntesis de la pared celular⁽⁴⁾, se ha utilizado para identificar a *H. pylori* en biopsias gástricas⁽⁵⁾. *H. pylori* exhibe una notable diversidad alélica y variabilidad genética, ya que se recombinan libremente como poblaciones panmícticas, la cual típicamente involucra modificaciones intra-genómica (mutaciones puntuales, recombinaciones, deleciones y disparamiento de bases), así como la recombinación inter-genómica, lo que resulta en que los pacientes desarrollen clonas distintas, sin embargo, las diferencias entre estas clonas son mínimas⁽⁶⁾. La diversidad de los genotipos de *H. pylori* parece reflejar la historia de sus hospederos, y se correlaciona con la historia de la migración humana⁽²⁾.

Las cepas de *H. pylori* de diferentes áreas geográficas muestran características filogeográficas muy específicas. En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos y programas que mediante técnicas moleculares como PCR y análisis genético como DnaSP y PopArt, entre otras, tiene por finalidad conocer la estructura genética de las cepas, estas, han sido un importante avance en el estudio de las enfermedades infecciosas, utilizados para la identificación de agentes patógenos, análisis filogenéticos y genealógicos, para conocer la variabilidad genética aplicados en enfermedades y patologías en diferentes partes del mundo. Además, el análisis genealógico ofrece una visión jerárquica de la evolución de especies, para conocer la relación de parentesco que existe entre los seres vivos. El presente estudio se hizo para conocer la filogeografía con respecto a la variabilidad genética del gen *glmM* de *H. pylori* de pacientes con patología gástrica al sur de México.



Material y métodos

Se hicieron crecer 15 cepas de *H. pylori* en agar Columbia del biobanco del Laboratorio de Investigación Clínica de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas, UAGro., todas provenían de pacientes con diagnóstico de enfermedad gástrica (Cuadro 1).

Cuadro 1. Datos de las cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes con patología gástrica incluidos en este estudio

Cepa	Patología	Genero /edad (años)
4191	Gastritis crónica	Masculino/57
4192	Gastritis crónica moderada	Masculino/ 57
4193	Gastritis folicular aguda	Femenino/27
4194	Gastritis aguda erosiva	Femenino/44
4195	Gastritis antral folicular	Masculino/25
4196	Gastritis folicular crónica moderada	Masculino/38
4197	Gastritis crónica	Femenino/39
4198	Gastritis difusa	Femenino/35
4199	Gastritis erosiva	Femenino/42
4200	Gastritis erosiva	Femenino/42

Extracción de DNA cromosomal:

Se obtuvo el DNA de las cepas de *H. pylori* mediante el método de fenol-cloroformo alcohol isoamílico y se almacenaron a -20°C.

Amplificación por PCR y secuenciación del gene *glmM* de cepas de *H. pylori*:

Se utilizó la técnica de PCR para la amplificación del gen *glmM* empleando los oligonucleótidos: *glmMF* (5'-CGCGAGCCACAACCCTTTTGAAG-3'), y *glmMR* (5'-GCTTATCCCCATGCACGATATTC-3'), con un volumen final de 50µl de la mezcla de reacción (1X buffer PCR (50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl [pH 8.3], 1.5% [v/v] Triton X-100), 1.5 mM MgCl₂, 200 µM de concentración de cada dNTPs, 50 pmol de primer (*glmMF* and *glmMR*), and 1 U de *Taq* DNA polimerasa)⁽⁷⁾. Se utilizó un termociclador MJ Research (Watertown, MA, USA), con el siguiente patrón de amplificación: Una temperatura de inicio a 94°C por 5 minutos, por 30 ciclos 94°C por 1 minuto, 54°C por 1:30 minutos, 72°C por 1:30 minutos y extensión final de 10



minutos a 72°C. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en gel de agarosa al 1%, que fueron teñidos con bromuro de etidio y se visualizaron con luz (UV) observándose un producto de aproximadamente 796 pb. Los productos de PCR se purificaron directamente de los geles de agarosa usando el kit de extracción QIAEXII DNA (QIAGEN, Hilden, Germany) y fueron enviados al servicio de secuenciación del Instituto de Biotecnología de la UNAM. Se uso como control positivo DNA genómico de *H. pylori* ATCC 700392, y control negativo agua.

Determinación de la variabilidad genética y filogeografía:

Se analizaron las secuencias de los productos de PCR de *glmM* con el programa Chromas y Bioedit para la puntualización y edición de las secuencias, posteriormente se realizó un BLAST en el GenBank para la obtención de 80 secuencias depositadas de *glmM*, con la finalidad de realizar un multialineamiento con el programa ClustalW2, con la base de datos obtenida de nuestras secuencias y la del GenBank se procesaron en el programa PopArt para la realización de la red de haplotipos, finalmente con el programa DNAsp, se hizo un análisis para determinar la cantidad de polimorfismos presentes en el gen *glmM*^(8,9).

Resultados

Caracterización de la población de estudio.

Se analizaron 10 cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes originarios del estado de Guerrero con patologías gástricas, las cuales fueron proporcionadas por el Laboratorio de Investigación en Bacteriología. Los pacientes procedieron de 2 municipios del estado de Guerrero (Chilpancingo de los Bravo, Jaleaca de Catalan), participaron hombres en un 30% y mujeres en 70% con una edad promedio de 42 años.

Análisis filogeográfico: Se analizaron 90 secuencias del gen *glmM* (10 aislados de pacientes al sur de México y 80 depositadas en el GenBank, con porcentajes de similitud de 96 y 99%). En primera instancia se construyó una red de haplotipos (Figura 1).

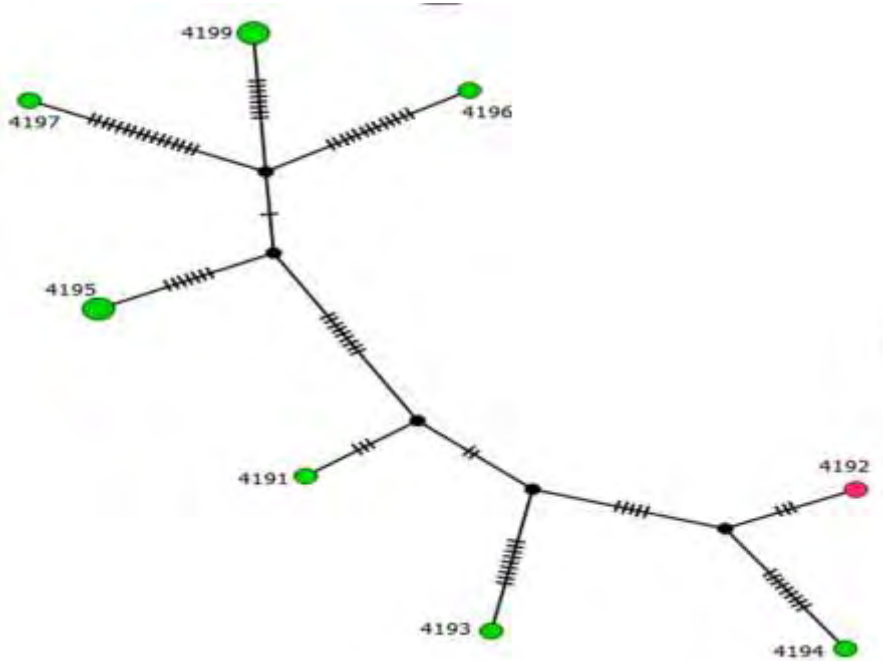


Figura 1. Red de Haplotipos del gen *glmM* de las 10 secuencias de *H. pylori* obtenidas de patologías gástricas., en verde se muestran las cepas aisladas de Chilpancingo y en rosa la cepa de Jaleaca, todas del estado de Guerrero, México.

Con el programa PopArt con base a las 10 secuencias obtenidas en el trabajo, en la cual se observan los diferentes haplotipos y la cantidad de pasos mutacionales entre ellos. Posteriormente se realizó otra red de haplotipos comparando las secuencias de Guerrero con las del GenBank (Figura 2).

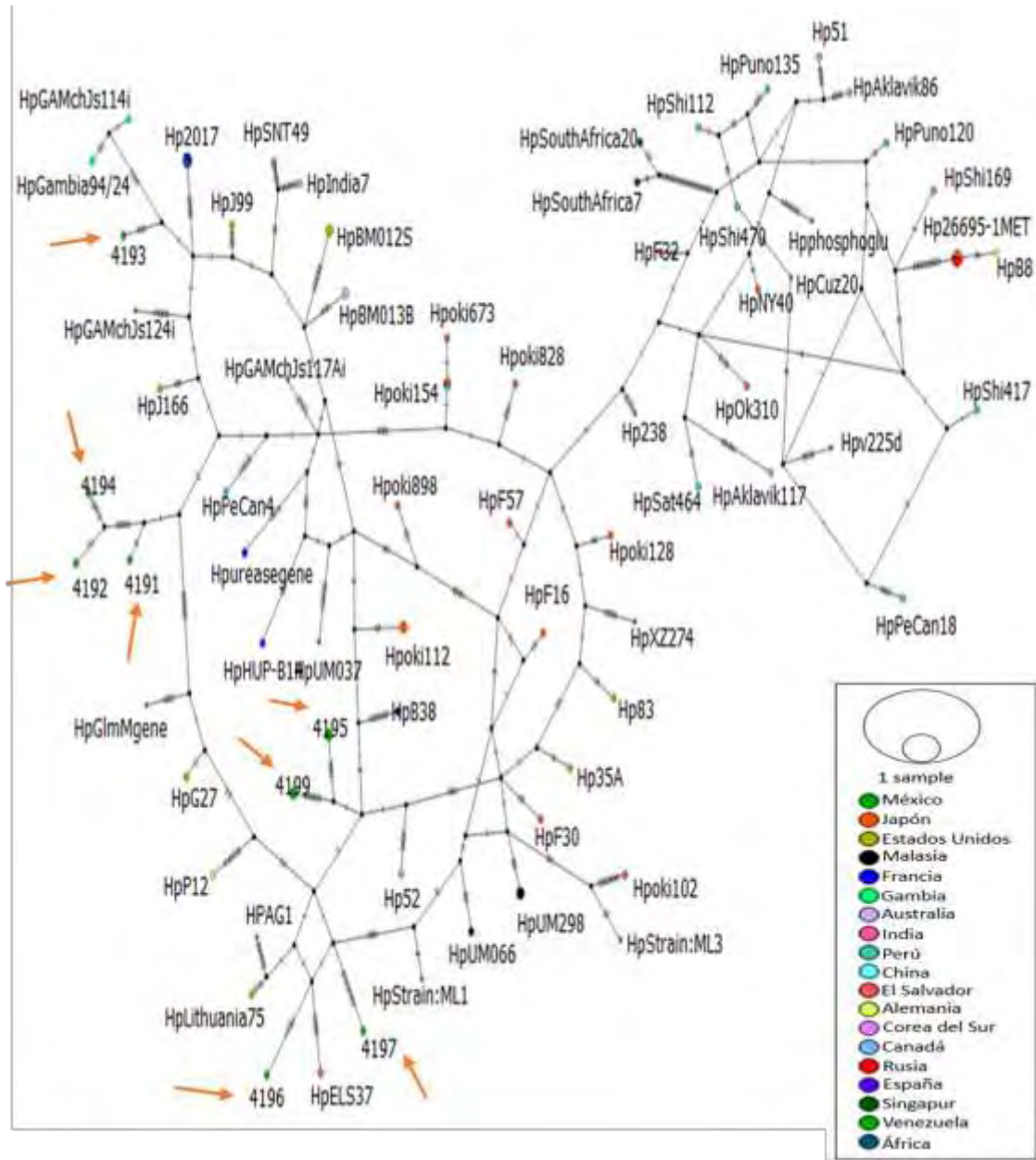


Figura 2. Red de haplotipos del gen *glmM* de *H. pylori*. En el grafico anexo a esta red se observa el color asociado a cada país para su identificación en los nodos, las flechas rojas indican la posición de las secuencias de este estudio.

Con las flechas rojas se señalan nuestras secuencias, esta red permite observar las clonas agrupadas en loops con las secuencias del mundo y su gran variabilidad. Con respecto



a los parámetros para analizar la diversidad genética se calculó el valor de π (pi) y Θ (theta) los resultados se indican en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Comparación de los datos polimórficos, valores de Pi y de theta entre las secuencias de México, con las del mundo.

	México	Mundial
Número de secuencias	10	80
Número de sitios	628	628
Número de polimorfismos	60	143
Número de mutaciones	61	150
Número de haplotipos	9	65
Diversidad nucleotídica (Pi)	0.03416	0.03767
Theta (por sitio) de Theta	0.03316	0.04822

Discusión

H. pylori representa hoy en día uno de los patógenos más exitosos por el diverso número de estrategias que este microorganismo posee para colonizar el estómago humano, modular la expresión de factores de patogenicidad que orquestan los procesos de daño tisular, sin embargo una de las características más importantes de este microorganismo es una región específica de su genoma, la zona de plasticidad, la cual es una región hipervariable donde constantemente ocurren mutaciones en los genes codificados en esa región confiriendo un pool de genes que puede variar según las condiciones del hospedero, estos genes auxiliares codifican para diversas propiedades biológicas, la constante variabilidad de estos genes se denomina plasticidad genómica. La plasticidad genómica de *H. pylori* ha sido estudiada previamente por diversos autores a nivel mundial^(6,3), sin embargo, en México y particularmente en Guerrero los estudios realizados son mínimos.

Si bien el estudio de los genes auxiliares es muy importante para tratar de analizar cuáles son posibilidades de desarrollar un cuadro clínico u otro, el estudio de los genes estructurales representa un tipo de estudio arriesgado ya que algunos investigadores consideran que estos genes no sufren grandes cambios al encontrarse en regiones altamente conservadas del genoma por lo cual todos los hallazgos de este tipo de investigaciones son relevantes.



En el presente estudio analizo el gen *glmM* a través de la amplificación de este por PCR, con las secuencias obtenidas de la amplificación del gen de las cepas de *H. pylori* del estado de Guerrero, fue posible realizar un multialineamiento con una base de datos de 90 secuencias de *glmM* de *H. pylori* de diversas parte del mundo, con la finalidad de realizar una red de haplotipos, la cual esquematiza las diferencias entre haplotipos de una especie y las distancias entre estos con pasos mutacionales. Con los datos obtenidos se demuestra que en Guerrero existe una gran diversidad de haplotipos en la especie de *H. pylori*, encontrando de 10 muestras, 8 haplotipos posiblemente nuevos, estos presentan una gran cantidad de pasos mutacionales entre cada haplotipo, también se observa un determinado grado de homología entre haplotipos de Chilpancingo de los Bravo. Esto puede deberse a que la diversidad genética entre cepas de *H. pylori* puede originarse por transferencia horizontal^(10,11), sin embargo, se puede pensar que los cambios constantes en su genoma pueden ser derivado por una alta recombinación del gen *glmM*.

Existen diversas condiciones en el microambiente estomacal que pueden afectar el contenido genómico de *H. pylori* como el pH del ácido gástrico, cantidad de moco gástrico, entre otros⁽¹²⁾. Por tanto, los mecanismos que utiliza *H. pylori* para adquirir o perder genes durante la colonización para adaptarse al ambiente gástrico son diversos^(11,13). De este modo podemos decir que la alta variabilidad genética entre cepas de *H. pylori* se puede deber a la microdiversidad a nivel gen, así como a la macrodiversidad a nivel genoma y claro a la migración poblacional que ha tenido esta bacteria, esto debido a que se observó que los 8 haplotipos encontrados, en una red de haplotipos hecha junto con las 80 secuencias pertenecientes a varios países del mundo, tienen corta distancia relativa en pasos mutacionales, además de formar loops con estos otros haplotipos, permitiendo observar con mayor precisión la distancia que hay entre los haplotipos de Guerrero, lo que nos hace pensar que los haplotipos de México en específico del estado de Guerrero son haplotipos nuevos, que tienen un ancestro con haplotipos de otros continentes y que particularmente estos ocho tienen una mayor plasticidad genómica en comparación con el resto del mundo presentando 60 mutaciones de 148 que tuvieron las 80 secuencias de la base de datos del BLAST.



Conclusión

Se sugiere hacer estudios detallados a nivel molecular de los haplotipos del gen *glmM* en cepas de *H. pylori* para conocer su distribución geográfica con la finalidad de conocer las cepas circulantes a nivel mundial y con esto evitar los resultados negativos.

Financiación

Esta investigación se realizó con el financiamiento del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SSA/IMSS/ISSSTE-CONACYT, con el proyecto número: SALUD-2012-01-182778

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Hunt, R.H., Xiao, S.D., Megraud, F., Leon-Barua, R., Bazzoli, F., van der Merwe., *et al.* *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. Guías prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2010. 1: 3-10.
<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2010.pdf>
2. Mobley, H., Mendz, G., Hazell, S. Heterogeneity and Subtyping. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. 2001. 3:15-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2436/>
3. Suzuki, R., Shiota, S., Yamaoka, Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infection, Genetics and Evolution*. 2002. 12:203-13. doi: 10.1016/j.meegid.2011.12.002.
4. Espinoza, M. G., Vazquez, R. G., Mendez, I. M., Vargas, C. R., & Cerezo, S. G. Detection of the *glmM* gene in *Helicobacter pylori* isolates with a novel primer by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011. 49(4), 1650–2. doi:10.1128/JCM.00461-10
5. Tamer, E., Wail, H., Israr, S., Walid, S., Mohammad, F. Determination of *Helicobacter pylori* Virulence Genes in Gastric Biopsies by PCR. *ISRN Gastroenterology*. 2003. 13:4. doi: 10.1155/2013/606258



6. Dorer, M. S., Fero, J., Salama, N. R., (2010) DNA damage triggers genetic exchange in *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathogens*. 6: 1–10. doi: [10.1371/journal.ppat.1001026](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001026)
7. Goosen C, Theron J, Ntsala M, Maree FF, Olckers A, Botha SJ, Lastovica AJ, van der Merwe SW. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol*. 2002 Jan;40(1):205-9. doi: 10.1128/jcm.40.1.205-209.2002. PubMed PMID: 11773117; PubMed Central PMCID: PMC120087.
8. Florez Rueda Ana Marcela. Estructura poblacional y filogeografía de *Curcubita moschata*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Colombia. 2009. <http://bdigital.unal.edu.co/1873/>
9. Avise, J.C. Phylogeography: the history and formation of species. Cambridge, Massachusetts Harvard University, Massachusetts, 1999. 417 pp. DOI: 10.1093/icb/41.1.134
10. Gressmann, H., Linz, B., Ghai, R., Pleissner, K.P., Schlapbach, R., Yamaoka, Y., Kraft, C., et al. Gain and Loss of Multiple Genes During the Evolution of *Helicobacter pylori*. *PLoS Genet*. 2005. 1: 424-6. DOI:[10.1371/journal.pgen.0010043](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0010043)
11. Janssen, P.J., Audit, B., Ouzounis, C.A. Strain-specific genes of *Helicobacter pylori*: distribution, function and dynamics. *Nucleic Acids Res*. 2001. 1: 4395–404. DOI: [10.1093/nar/29.21.4395](https://doi.org/10.1093/nar/29.21.4395)
12. Dong, Q.J., Wang, Q., Xin, Y.N., Li, N., Xuan, S.Y. Comparative genomics of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2009. 15: 3984-91. doi: [10.3748/wjg.15.3984](https://doi.org/10.3748/wjg.15.3984)
13. Odenbreit, S., Swoboda, K., Barwig, I., Ruhl, S., Borén, T., Koletzko, S. Outer Membrane Protein Expression Profile in *Helicobacter pylori* Clinical Isolates. *Infect Immun*. 2009. 77: 3782–90. doi: 10.1128/IAI.00364-09.



ORIGINAL

Quimioradioterapia en cáncer de recto y tasa de respuesta patológica

Chemoradiotherapy in rectal cancer and pathological response

Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera

Servicio de Oncología-Radioterápica del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: abraham.ocanto@gmail.com (Abrahams Ocanto).

Recibido el 12 de mayo de 2020; aceptado el 19 de agosto de 2020.

Cómo citar este artículo:

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Quimioradioterapia en cáncer de recto y tasa de respuesta patológica. JONNPR. 2020;5(11):1378-89. DOI: 10.19230/jonnpr.3812

How to cite this paper:

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Chemoradiotherapy in rectal cancer and pathological response. JONNPR. 2020;5(11):1378-89. DOI: 10.19230/jonnpr.3812



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. El tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia radiosensibilizante en el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) disminuye significativamente las tasas de recurrencia local. Por tanto el objetivo de este estudio es analizar la respuesta patológica completa (RPC) y parcial (RPP) tras el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia en pacientes con CRLA.

Material y método. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de CRLA desde enero 2016 a diciembre 2018 en el Servicio de Oncología-Radioterápica del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron 140 pacientes. Un grupo de pacientes (92,9%) se trató con radioterapia 3D conformada con una dosis de 45Gy sobre pelvis y una sobreimpresión de 5,4Gy sobre tumor primario y otro grupo (7,1%) se trató con radioterapia con técnica volumétrica y en arcoterapia (VMAT) guiado por imagen (IGRT) con una dosis de 53,7Gy en pelvis con sobreimpresión concurrente al tumor. La dosis de capecitabina oral fue de 850mg/m² dos veces al día durante el tratamiento. Todos los



pacientes fueron reevaluados con resonancia magnética (RM) post-neoadyuvancia. Los pacientes se operaron entre 6-8 semanas tras quimioradioterapia.

Resultados. Se obtuvo una RPC de 17,1% y RPP de 80,1% con una tasa global de downstaging de 31,8%.

Conclusión. Se concluye que la quimioradioterapia neoadyuvante es un tratamiento seguro con aceptables tasas de control local en los pacientes con CRLA.

Palabras clave

quimioradioterapia; cáncer de recto; radioterapia; cáncer

Abstract

Introduction. Neoadjuvant treatment with radiotherapy and radiosensitizing chemotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC) significantly decreases local recurrence rates. Therefore the objective of this study is to analyze the pathological complete response (PCR) and partial response (PPR) of neoadjuvant treatment with exclusive chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

Material and Method. It has been made a study descriptive, retrospective in a cohort of patients with LARC in the January 2016 to December 2018 period in the Radiation-Oncology Department of Hospital Universitario La Paz. 140 patients were included. A group of patients (92,9%) received treatment with radiotherapy 3D conformed technique with a dose administered the 45 Gy on pelvis and a boost of 5,4 Gy on tumor and other group (7,1%) received treatment with volumetric archotherapy radiotherapy (VMAT) guided by image (IGRT) with a dose administered of 53,7% on pelvis with concurrent boost and. The dose of capecitabine was 850 mg/m², twice a day during the treatment. The patients were re-evaluated with post-neoadjuvant MRI. Patients were operated 6 to 8 weeks post chemoradiotherapy.

Results. CPR was obtained of 17,1% and pPR of 80,1% with a global rate downstaging of 31,8%.

Conclusion. It concludes that chemoradiotherapy neoadjuvant is a safe treatment with acceptable rates of local control in patients with LARC.

Keywords

chemoradiotherapy; cancer of rectum; radiotherapy; cancer

Introducción

El cáncer de recto es el tumor más frecuente diagnosticado en España⁽¹⁾. Por lo tanto centro de numerosos análisis para mejorar su tratamiento.

El tratamiento de elección establecido para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA), es la quimioradioterapia seguida de cirugía⁽²⁾. Siendo el único que ha demostrado



disminuir el estadio tumoral, incluso ausencia de tumor clínicamente (RCC)⁽³⁾, valorado por RM y en la pieza anatomopatológica, denominado respuesta patológica completa (RPC)⁽⁴⁾.

La RPC varía entre el 10 y 30% al momento del análisis de la pieza quirúrgica. Su implicación se relaciona principalmente como un factor de buen pronóstico⁽⁴⁾.

El objetivo del presente trabajo es conocer la incidencia de RPC en nuestro centro.

Material y Método

Diseño y criterios de inclusión: descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado remitidos a nuestro servicio para valoración tratamiento neoadyuvante en el periodo comprendido desde el 1 enero de 2016 al 31 diciembre del 2018 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario La Paz

Se recogieron datos demográficos, la estadificación preoperatoria incluyó: historia clínica, examen físico, colonoscopia, biopsia, RM pélvica, marcadores tumorales (CEA y Ca 19.9), Tomografía computada tóraco-abdomino-pélvica. Se describe el tipo de cirugía realizada y el tiempo transcurrido a la cirugía, así como la clasificación clínica y por RM (cTNM) y patológica (pTNM) ambas de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ma y 8va edición y el grado toxicidad durante tratamiento neoadyuvante según escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.0), (ver tabla 1). Se excluyeron los pacientes sometidos a cirugía urgente y cirugía no curativa (resecciones R1 y R2).

Descripción de la muestra: Se incluyeron 140 pacientes: H 73 (52,1%) y M 67 (47,9%), con una edad media de 68,2 años (+/- 11,08), diagnosticados de adenocarcinoma de recto: cT2: 15 (10,7%); cT3: 105 (75%); cT4: 20 (14,3%) y cN0: 9 (6,4%); cN1: 64 (45,7%) y cN2: 67 (47,9%) ver tabla 1, con indicación de neoadyuvancia. 11 (7,8%) de ellos presentaban enfermedad a distancia al diagnóstico (metástasis hepáticas que fueron resecadas quirúrgicamente sin complicaciones). En cuanto a la localización anatómica 47 (33,6%) pacientes presentaron tumores de recto inferior, 81 (57,8%) recto medio y 12 (8,6%) recto superior.

Tratamiento radioterápico: A toda la muestra se le realizó TC de simulación con sistema de inmovilización adecuada (belly-board). Contorneo de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo según guías de la RTOG. Se planificó el tratamiento radioterápico mediante el planificador Mónaco de Elekta (v. 5.00.00). El tratamiento se hizo con técnica 3D conformada, con una dosis de 45Gy incluyendo enfermedad ganglionar subclínica y tumoral seguida de una sobreimpresión de 5,4Gy a nivel del tumor con un fraccionamiento de 1,8Gy/fracción. Un subgrupo de pacientes: 14 (10%) tratados con técnica de intensidad modulada VMAT con IGRT



(cone beam) con una dosis de 45 Gy a nivel de enfermedad subclínica y de forma concurrente una sobreimpresión con escalada de dosis hasta 53,7Gy a nivel del tumor. Se realizaron verificaciones semanales del tratamiento mediante imagen portal. La dosis de capecitabina fue de 850mg/m², dos veces al día durante los días en que se administraba la radioterapia. Se realizaron controles hematológicos pre y post tratamiento quimioradioterápico, valoración clínica semanal que incluyó valoración de la toxicidad aguda gastrointestinal, urinaria y dérmica según la clasificación de CTCAE v4.0.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	n = 140
Edad	
Media	68,2 (+/- 11,08)
Sexo	
Masculino	73 (52,1%)
Femenino	67 (47,9%)
cTNM	
T2	15 (10,7%)
T3	105 (75%)
T4	20 (14,3%)
N positivo	131 (93,6%)
N negativo	9 (6,4%)
Estadio tumoral	
IIA	6 (4,3%)
IIB	2 (1,4%)
IIIA	10 (7,1%)
IIIB	107 (76,4%)
IIIC	4 (2,9%)
IVA	11 (7,9%)
Grado de diferenciación	
G1	22 (15,8%)
G2	80 (57,1%)
G3	10 (7,1%)
Desconocido	28 (20%)
Localización	
≤5 cm	47 (33,6%)
5-10 cm	81 (57,8%)
≥10 cm	12 (8,6%)
CEA (ng/ml)	
Media	5,6
Rango	0-94
Desconocido	27
Ca 19.9 (UI/ml)	
Media	28,5
Rango	0-1158
Desconocido	45



Tratamiento radioterápico	
RT estándar + QT	130 (92,9%)
RT IMRT + QT	14 (7,1%)

RM: Se solicitó RM previo al tratamiento neoadyuvante de quimiorradioterapia y al finalizar el mismo en toda la muestra. Se determinaron en ambas pruebas de imagen: tamaño de la lesión, invasión vascular extramural (IVE), depósitos tumorales satélites (DTS), margen de resección circunferencial (MRC) e infiltración del esfínter anal (IEA). Los mismos parámetros fueron analizados en RM post-neoadyuvancia realizada 4 semanas tras finalizado el tratamiento.

Tratamiento quirúrgico: Toda la muestra fue sometida a intervención quirúrgica: amputación abdomino-perineal (AAP), resección anterior ultrabaja (RAUB) o resección anterior baja (RAB). Fueron intervenidos entre la 6ta a 8va semana post tratamiento neoadyuvante.

Estudio anatomopatológico: La ausencia de células de adenocarcinoma tanto en la pared rectal como en los ganglios linfáticos mesentéricos se determinó en todos los pacientes a través de la pieza quirúrgica y se clasificaron de acuerdo al grado de regresión de Dworak.

Marcadores tumorales: el antígeno carcinoembrionario (CEA) fue determinado en 113 pacientes (73,8%) al diagnóstico y en 121 pacientes (79%) tras la cirugía. El Ca 19.9 se recogió en 95 (62%) pacientes previo a la neoadyuvancia y en 85 (55,5%) pacientes tras el tratamiento quirúrgico.

Toxicidad aguda: La toxicidad aguda registrada durante el tratamiento radioterápico, fue documentada en grados de severidad, de acuerdo con la escala CTACE v4.0.

Análisis estadístico: La descripción de los datos cualitativos se realizará en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media \pm desviación típica, máximo y mínimo. Las asociaciones entre los diferentes tiempos se analizarán mediante el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de la t-Student como prueba paramétrica y el de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, para muestras relacionadas, para las variables continuas. Todas las pruebas estadísticas se considerarán bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Resultados



La cohorte de estudio formada por 140 pacientes, fueron tratados con intención neoadyuvante con quimioradioterapia con una media de 42 días (36-58) de tratamiento, sin interrupciones.

Tipo y tiempo a la cirugía: todos los pacientes fueron intervenidos tras completar tratamiento neoadyuvante. RAUB fue realizada en 43 pacientes (30,8%), RAB en 49 pacientes (35%) y AAP en 48 pacientes (34,2%).

La cirugía se realizó a los 65,4 días (+/- 31,45). En un paciente se demoró el tiempo de cirugía hasta 15 semanas por neutropenia febril que requirió ingreso médico y otro paciente se demoró hasta 19 de semanas por realizar punción de nódulo pulmonar conocido al diagnóstico, con resultado negativo para malignidad.

Respuesta por RM: el tamaño tumoral pre-tratamiento fue de 5,24cm (+/- 2,1) de longitud y post-tratamiento neoadyuvante de 3,57cm (+/- 2,41), lo que determina una reducción del 31,8%. Tras un análisis de correlación se determinó reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El resto de parámetros evaluados en la RM (IVE, DTS, MRC e IEA) no mostraron diferencias estadísticamente significativas tras ser comparadas pre y post tratamiento neoadyuvante.

Respuesta patológica: se analizó la respuesta patológica del tumor en la pieza quirúrgica mediante el grado de regresión de Dworak (ver tabla 2) donde se objetivó ausencia de respuesta (grado 0) en 4 casos (2,8%), fibrosis (grado 1) en 26 pacientes (18,6%), fibrosis (grado 2) en 61 casos (43,6%), pocas células tumorales (grado 3) en 25 pacientes (17,9%) y respuesta patológica completa (grado 4) en 24 pacientes (17,1%). Por tanto la RPC fue de 17,1% y la RPP de 80,1%.

Tabla 2. Grado de regresión de Dworak

Grado de regresión tumoral	
Grado 0	4 (2,8%)
Grado 1	26 (18,6%)
Grado 2	61 (43,6%)
Grado 3	25 (17,9%)
Grado 4	24 (17,1%)

Marcadores tumorales: La media de CEA al diagnóstico fue de 5,6 ng/mL y tras la cirugía disminuyó hasta 4,8 ng/mL.

El Ca 19.9 de media al diagnóstico fue de 28,5 UI/mL y tras la cirugía disminuyó hasta 14,46 UI/mL.



Toxicidad aguda: Se documentó toxicidad dérmica grado 0 en 49 pacientes (35%), grado 1 en 71 pacientes (50,7%), grado 2 en 18 pacientes (12,9%), grado 3 en 2 pacientes (1,4%).

En cuanto a la toxicidad intestinal grado 0 se observó en 51 pacientes (36,4%), grado 1 en 49 pacientes (35%), grado 2 en 39 pacientes (27,9%) y grado 3 en 1 pacientes (0,7%).

La toxicidad urinaria grado 0 se reportó en 88 pacientes (62,8%), grado 1 en 44 pacientes (31,4%) y grado 2 en 8 pacientes (5,8%), (ver tabla 3).

Tabla 3. Toxicidad aguda

Grado	Piel	Gastrointestinal	Urinario
0	49 (35%)	51 (36,4%)	88 (62,8%)
1	71 (50,7%)	49 (35%)	44 (31,4%)
2	18 (12,9%)	39 (27,9%)	8 (5,8%)
3	2 (1,4%)	1 (0,7%)	

Discusion

Es de gran valor poder identificar a los pacientes que presentan evidencia clínica-radiológica de respuesta clínica completa (RCC) tras quimioradioterapia preoperatoria, debido a que la regresión tumoral se considera un factor de buen pronóstico⁽⁵⁾. Esto ha dado a relucir nuevas estrategias terapéuticas como mantener una conducta expectante con seguimiento intensivo para evitar una intervención quirúrgica^(6,7,8,9), a pesar de las controversias que conlleva en la supervivencia aquellos pacientes que recaen localmente, debido a la alta tasa de afectación a distancia⁽¹⁰⁾.

De acuerdo a la literatura existe una disminución del tamaño tumoral en un tercio de los casos⁽¹¹⁾, como lo reflejado en nuestra muestra.

Otros estudios reflejan que la RCC no siempre se correlaciona con la RPC, debido a solo en un 25-50% de los pacientes se confirma la RPC tras la cirugía radical⁽¹¹⁾.

La RM es una prueba diagnóstica necesaria para el estadiaje y selección del tratamiento más indicado en los pacientes con cáncer de recto^(12,13,14). Sin embargo tampoco predice de buena manera la respuesta ganglionar, encontrándose afectación ganglionar hasta en 25% de los pacientes T0⁽¹⁵⁾.

Las variables demográficas de nuestra cohorte son similares en las descritas en la literatura⁽¹⁶⁾, la edad media sobre los 60 años, con predominio del sexo masculino.

En cuanto al estadio tumoral, nuestra incidencia de estadio II es muy inferior a lo reflejado en otras publicaciones (5,9 vs 34%), y el estadio III es muy superior (88,2 vs 64%)⁽¹⁶⁾.



La RPC fue del 15,57%, encontrándose dentro de lo descrito (10-30%)^(6,7). Por lo tanto se han obtenido resultados similares a otras referencias bibliográficas, sin existir diferencias significativas.

Se han descrito numerosos factores que influyen en la obtención de la RPC, donde destaca el estadio tumoral, debido a que cuanto menor invasión de la pared, mayor respuesta a los distintos esquemas de tratamiento neoadyuvante⁽¹⁷⁾. Otro factor importante el intervalo de tiempo entre la quimioradioterapia y la cirugía⁽¹⁸⁾.

Numerosos metaanálisis han comparado los dos esquemas de tratamiento neoadyuvante sin encontrar diferencias significativas^(19,20,21,22,23).

Después de los resultados obtenidos en el ensayo Lyon se considero tratamiento estándar la cirugía a las 6 semanas con tasas de RPC del 26%⁽²⁴⁾. Sin embargo la evidencia sugiere que existen tumores con tasas de RPC después de las 8 semanas de tratamiento neoadyuvante de hasta el 31%⁽²⁵⁾. Se plantea que el efecto radiosensibilizador puede durar hasta 12 semanas⁽²⁶⁾.

En nuestra cohorte la cirugía se realizó a las 9 semanas de media tras finalizar el tratamiento quimioradioterápico.

Siguiendo la premisa del efecto radiosensibilizador de la quimioradioterapia el estudio Estocolmo III, comparó ambos esquemas de radioterapia y además incluyó un tercer brazo donde los pacientes tratados con esquema corto fueron operados entre 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento, obteniendo mayores tasas de downstaging (11,8%) comparado con cirugía inmediata (1,7%)⁽²⁷⁾, lo que abre una nueva opción en el tratamiento de estos pacientes, equiparando el control local al obtenido con quimioradioterapia.

La escisión total del mesorrecto ha disminuido la tasa de recidiva local pasando de un 30-40% a un 4%. De la misma manera la obtención de RPC disminuye la recidiva local con tasas medias del 0,7% y una supervivencia global superior al 90% y supervivencia libre de enfermedad del 87%⁽¹⁶⁾.

De acuerdo con series similares publicadas se objetiva que la recidiva local en paciente con RPC es muy baja, aunque la tasa de metástasis a distancia no ha descendido, lo que indica la necesidad de quimioterapia adyuvante⁽²⁸⁾. Por tanto los nuevos estudios deben ir dirigidos a esos pacientes que se benefician de tratamiento quimioterápico.

Para concluir el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia genera tasas de RPC que disminuyen notablemente la recidiva local, siendo por tanto un factor pronóstico de supervivencia.



La quimioradioterapia es un esquema de tratamiento que ha demostrado ser seguro, con mínima toxicidad y en nuestra experiencia con tasas de RPC similares a lo descrito en la literatura.

Referencias

1. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf [Consultado el 05 de marzo del 2020]
2. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes and D. Arnold. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017).
3. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Oct;19(4):829-45. doi: 10.1016/j.soc.2010.08.001.
4. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2010 Dec;97(12):1752-64. doi: 10.1002/bjs.7251.
5. Fiona Taylor; Philip Quirke; Richard Heald; Brendan Moran; Lennart Blomqvist; Ian Swift; David Sebag-Montefiore; Paris Tekkis; Gina Brown. Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone: A Prospective, Multicenter, European Study. *Annals of Surgery*. 253(4):711–719, APRIL 2011. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52
6. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
7. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Jul;21(3):234-9. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.02.010
8. Nattaly Horvat , Camila Carlos Tavares Rocha, Brunna Clemente Oliveira, Iva Petkovska, Marc J. Gollub. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *RadioGraphics*. Vol. 39, No. 2. Feb 15, 2019.



9. Delli Pizzi A, Basilico R, Cianci R, Seccia B, Timpani M, Tavoletta A, Caposiena D, Faricelli B, Gabrielli D, Caulo M. Rectal cancer MRI: protocols, signs and future perspectives radiologists should consider in everyday clinical practice. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):405-412.
10. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, Widmar M, Ganesh K, Yaeger R, Cercek A, Weiser MR, Nash GM, Guillem JG, Temple LKF, Chalasani SB, Fuqua JL, Petkovska I, Wu AJ, Reyngold M, Vakiani E, Shia J, Segal NH, Smith JD, Crane C, Gollub MJ, Gonen M, Saltz LB, Garcia-Aguilar J, Paty PB. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):e185896. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5896. Epub 2019 Apr 11.
11. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006 Dec;10(10):1319-28; discussion 1328-9.
12. Regina Beets-Tan and Geerard Beets. Rectal Cancer: Review with Emphasis on MR Imaging. August 2004 *Radiology*, 232, 335-346.
13. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfheldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 357:497-504, 2001.
14. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):773-83. Epub 2004 Jul 23.
15. Glynne-Jones R¹, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):10-9; discussion 19-20. Epub 2007 Nov 28.
16. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):918-28. doi: 10.1002/bjs.8702. Epub 2012 Feb 23.
17. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor



- regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8688-96. Epub 2005 Oct 24. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1329
18. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):625-33. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70202-4
 19. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2014 Dec; 23(4):211-21.
 20. Liu SX, Zhou ZR, Chen LX, Yang YJ, Hu ZD, Zhang TS. Short-course Versus Long-course Preoperative Radiotherapy plus Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(14):5755-62.
 21. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Jun 15; 124(12):2966-72.
 22. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD006041
 23. Wang X, Zheng B, Lu X, Bai R, Feng L, Wang Q, Zhao Y, He S. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One*. 2018 Jul 12;13(7):e0200142. doi: 10.1371/journal.pone.0200142. eCollection 2018.
 24. Glehen O, Chapet O, Adham M, Nemoz JC, Gerard JP; Lyons Oncology Group. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg*. 2003 Aug;90(8):996-8. DOI: 10.1002/bjs.4162
 25. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 Oct;250(4):582-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
 26. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. The need for effective radiosensitizing agents: experience in patients with complete pathological



-
- response. *Anticancer Drugs*. 2011 Apr;22(4):308-10. Doi:
10.1097/CAD.0b013e3283428193.
27. D. Pettersson, E. Lörinç, T. Holm, H. Iversen, B. Cedermark, B. Glimelius, and A. Martling. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015 Jul; 102(8): 972–978. doi: 10.1002/bjs.9811
28. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):97-102. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f.



ORIGINAL

¿Es más cara la alimentación saludable?

Is healthy food more expensive?

Antonia Puntivero Navarro¹, Ignacio Jáuregui-Lobera^{1,2}, Marian Montes-Martínez², Griselda Herrero-Martín^{1,3}

¹ Universidad Pablo de Olavide. Sevilla. España

² Instituto de Ciencias de la Conducta. Sevilla. España

³ Norte Salud Nutrición. Sevilla. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ghermar@upo.es (Griselda Herrero-Martín).

Recibido el 25 de julio de 2020; aceptado el 4 de agosto de 2020.

Cómo citar este artículo:

Puntivero Navarro A, Jáuregui-Lobera I, Montes-Martínez M, Herrero-Martín G. ¿Es más cara la alimentación saludable?. JONNPR. 2020;5(11):1390-425. DOI: 10.19230/jonnpr.3883

How to cite this paper:

Puntivero Navarro A, Jáuregui-Lobera I, Montes-Martínez M, Herrero-Martín G. Is healthy food more expensive?. JONNPR. 2020;5(11):1390-425. DOI: 10.19230/jonnpr.3883



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. En ocasiones se ha relacionado el precio de los alimentos con su calidad nutritiva, de forma que los alimentos de menor valor nutritivo resultan los más baratos. Así, la alta disponibilidad de alimentos de bajo coste, podría ser un factor a considerar entre los responsables del aumento de la frecuencia de la obesidad que se observa.

Objetivo. Realizar una comparativa económica entre el coste de una dieta saludable y otra no saludable.

Método. Estudio descriptivo, transversal. Muestra constituida por 15 sujetos entre 18 y 57 años. Se recogieron los hábitos alimentarios de 3 días, mediante recordatorio de 24 horas y diario dietético. El criterio de dietas saludables o no, se estableció en función de la Guía Alimentaria SENC de diciembre de 2016. Se realizó un cálculo económico del coste diario de la cesta de la compra, un análisis de la media de 3 días del coste de la cesta de la compra y el coste de las comidas realizadas fuera del hogar. Se compararon los costes de la cesta de la compra de quienes tenían una Dieta Saludable y No Saludable. También se tuvo en cuenta en el estudio el IMC de los sujetos.



Resultados. Los resultados obtenidos confirman que es más económica una dieta saludable que una no saludable, y que el IMC no tiene una correlación directa y exclusiva con el hecho de seguir una dieta de mayor o menor calidad nutricional.

Conclusiones. Si consideramos que el factor económico no es uno de los factores más importante en el hecho de llevar unas pautas nutricionales saludables, sería interesante un estudio posterior con una muestra más amplia y una actuación educativo-nutricional para dar herramientas a la población que les posibilite unas elecciones más adecuadas de alimentos y mayor implicación personal en tiempo, conocimiento de técnicas, etc., más allá del aspecto puramente económico.

Palabras clave

sobrepeso; obesidad; coste cesta de la compra; economía; dieta saludable; consumo; dieta no saludable

Abstract

Introduction. Occasionally, the price of food has been linked to its nutritional quality so that foods with lower nutritional value are the cheapest. Thus, the high availability of low-priced food could be a factor to consider among the ones responsible for the increased frequency of obesity that is now been observed.

Objective. The main objective of this study was to make an economic comparison between the cost of healthy eating vs unhealthy eating.

Methods. A cross-sectional descriptive study. The sample was made up of 15 individuals aged 18-57. Eating habits were collected for 3 days via 24- hour dietary recall and diet diary. The criteria for a healthy or unhealthy diet was established according to the SENC Food Guidance- December 2016.

Daily cost of shopping basket, analysis of the average shopping basket for three days and the cost of food eating outside were made. The cost of shopping basket was compared between healthy and unhealthy eaters. The BMI was also considered in this study.

Results. The results obtained confirm that a healthy diet is cheaper than an unhealthy one and that there is not direct and exclusive correlation between the BMI and healthy or unhealthy eating.

Conclusions. If we consider that the economic factor is the most important one regarding healthy eating patterns, further study based on a wider simple and an educational-nutritional intervention would be interesting in order to provide individuals with tools to make possible the most adequate election of the food and a greater personal involvement in time, technical knowledge, etc. beyond the economic aspect.

Keywords

overweight; obesity; cost of shopping basket; economy; healthy diet; consumption; unhealthy diet



Introducción

Se considera que el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad en la sociedad actual está, entre otras variables, directamente relacionado con el nivel socioeconómico y los índices de pobreza⁽¹⁾.

Entre los muchos factores relativos a la alimentación que se manejan como responsables del aumento de la frecuencia del sobrepeso y la obesidad se encuentran, entre otros, la creciente disponibilidad de alimentos para su consumo, así como el precio de los mismos. Tanto la competencia en el mercado de los productos alimentarios, como la tecnología desarrollada para la producción y conservación de dichos alimentos, influyen en el consumo de estos.⁽²⁾

Por otro lado, existen evidencias científicas suficientes sobre la relación entre el sobrepeso y la obesidad y el nivel socioeconómico, sin embargo, no existen conclusiones definitivas y hay que tener en cuenta muchos otros factores, como los biológicos, sociales o culturales.⁽³⁾

A veces se relaciona el precio con la calidad nutritiva de los alimentos, de forma que los alimentos de menor valor nutritivo son los más baratos. Por lo que la alta disponibilidad de alimentos de bajo coste, sería, por lo tanto, un factor a considerar entre los factores responsables del aumento de la frecuencia de la obesidad que observamos.⁽⁴⁾

Las personas con menos recursos están más obesos porque se alimentan peor y no cuidan su salud tanto como los que tienen más recursos económicos. La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) subraya que los alimentos nutritivos y frescos suelen ser más caros que los envasados y que cuando en un hogar escasean los recursos, los padres compran alimentos más baratos que a menudo son hipercalóricos y poco nutritivos. Por el contrario, las personas con un nivel socioeconómico alto suelen comer de manera más sana y hacer ejercicio físico con regularidad. La incorporación de la mujer al trabajo en las últimas décadas es otro de los factores que los expertos mencionan como causa de la obesidad infantil: al dejar de cocinar en casa por falta de tiempo, las familias consumen más comida rápida y menos alimentos frescos.⁽⁵⁾

La Alianza Española contra el Hambre y la Malnutrición⁽⁶⁾ denuncia que se ha ido observando un incremento notable del exceso de peso entre las personas con rentas más bajas por llevar un patrón alimentario poco adecuado. Los niños fueron los más vulnerables: la dificultad de acceder a comedores escolares, señala la ONG, privó a muchos de ellos de recibir una buena nutrición y de aprender buenos hábitos alimenticios.



En base a las premisas anteriores, se ha decidido hacer este estudio comparativo de precios entre la cesta de la compra de una dieta no saludable (y obesogénica) y otra dieta saludable (que siga los objetivos nutricionales de los países desarrollados) según recomendaciones de dietistas-nutricionistas.

El objetivo que se pretende conseguir con este estudio es demostrar que no es más cara una dieta saludable que otra que no lo sea, por lo que el factor puramente económico no es el más relevante a la hora de combatir el sobrepeso o la obesidad.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal, en el que, para la recogida de datos, se pasó una encuesta “recordatorio de 24 horas”, auto-administrada a nivel individual, a un grupo de personas, aleatorias, mediante cuestionario online, colgado en diferentes redes sociales.

PARTICIPANTES

La elección de la muestra se realizó de la siguiente manera: se contactó directamente a través de mensajería o email con 110 personas, solicitándoles la colaboración en un estudio para la Universidad, sin dar ningún dato sobre el objetivo del estudio. Estas personas difundieron esa llamada de colaboración por sus redes sociales.

Se pidió que las personas interesadas en colaborar en el estudio, enviaran una dirección de correo electrónico para remitirles los cuestionarios y las instrucciones. Respondieron 56 personas aceptando colaborar y enviando su dirección de correo electrónico. A esa muestra inicial de 56 personas se les remitieron las instrucciones y las plantillas a cumplimentar.

Finalmente, respondieron 20 personas, reenviando cumplimentados los cuestionarios remitidos, aunque 5 de ellos por estar incompletos o negarse a firmar el consentimiento para la cesión de datos, no se han podido tener en cuenta en el estudio. De este modo, la muestra final comprendió un total de 15 participantes.

INSTRUMENTOS

En los cuestionarios enviados a los participantes, se solicitó un registro de los hábitos alimentarios de tres días, dos laborables y otro de fin de semana.



Se enviaron por correo electrónico las instrucciones para la cumplimentación de los cuestionarios (**ANEXO 1**), un modelo ya cumplimentado, como ejemplo de la información que se debía recoger (**ANEXO 2**), y dos cuestionarios a cumplimentar:

- Una hoja de Menú para cumplimentar el Diario Dietético, para cada día de los 3 solicitados de recogida de datos. (**ANEXO 3**)
- Una plantilla para recoger los datos de los alimentos (calidad-cantidad), donde debían figurar las cantidades (en gramos o medidas caseras), tipo de alimento y marca comercial si la hubiese. (**ANEXO 4**)

Para la realización de estos cuestionarios se han tomado como referencia los realizados por A. Carbajal.⁽⁸⁾

También se adjuntó un pequeño formulario con datos básicos como:

- Sexo.
- Edad.
- Altura y peso (para hallar el IMC)
- Y el consentimiento para la cesión de datos de acuerdo con la Ley de

Protección de Datos 3/2018 de 5 de diciembre y garantía de los derechos digitales. Especificando que “el cumplimiento de la misma implica la cesión de tus respuestas para la publicación del estudio. De acuerdo a la LOPD, en ningún caso se almacenarán datos personales o direcciones que permitan identificarte”

Posteriormente a la recogida de los datos, se contactó con algunos de los sujetos del estudio para aclarar algunas dudas o datos no completos.

En el caso de que la comida se realizara fuera de casa, se solicitó el importe abonado por dicha consumición, y se consideró como coste de la cesta de la compra de ese día (aunque desglosado posteriormente, para conocer realmente el coste del menú en casa y el coste de la comida fuera de casa).

PROCEDIMIENTO

Los datos recogidos, se ajustaron a unas tablas de Pesos de medidas caseras y raciones habituales de consumo, realizadas por A. Carbajal.⁽⁹⁾ (**ANEXO 5**)

En caso de que el sujeto hubiera consumido una ración de una receta preparada en casa, se solicitaba la receta, el número de raciones, y se calculaba el coste proporcional de la ración, respecto al coste total de la elaboración culinaria (escandallo).

También se consideró, para el consumo de pescados o carnes, que fueran frescos, en su formato o calidad más barato (salvo indicación contraria). Con este punto puede haber cierta



distorsión en los datos recogidos, ya que, en el caso de haber consumido pescado congelado, su coste habría sido menor.

Una vez cumplimentada la relación de alimentos, calidad y cantidad de la dieta de cada persona, en los 3 días sugeridos, se calculó el precio diario del menú.

Respecto a los precios de referencia para el cálculo del coste diario en alimentación, inicialmente se iba a tomar como precios de referencia una media de las cestas de la compra de varios supermercados de Sevilla, pero una vez recogida la muestra de datos, se comprobó que más del 80% de los productos eran de marca blanca de *Mercadona*, por lo que se decidió tomar como referencia todos los precios de la página web de compra online de este supermercado, y en los casos en los que se especifica una marca concreta, se ha buscado el precio en la página web de *Supermercados Alcampo*, que según estudio de la OCU de 2019 ⁽¹⁰⁾, está entre los 3 supermercados más baratos de España, y el primero en Sevilla.

Concretando más en el cálculo del coste del menú diario, se tuvieron en cuenta, en el caso de no especificarlo, dentro de productos similares y genéricos, los de marca blanca y los más baratos dentro de estas. Y en el caso de productos frescos (verduras, frutas, carnes y pescados) con precios más variables en función del mercado, los precios de mercado a día 15/02/2020.

Para hacer una clasificación de la dieta de cada sujeto, como saludable o no saludable, se atendió a las recomendaciones de las “Guías alimentarias para la población española (SENC, diciembre 2016) ⁽¹¹⁾ (ANEXO 6) y se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

DIETA SALUDABLE:

Si cumple al menos 4 de las siguientes recomendaciones en al menos 2 días de los 3 recogidos en los cuestionarios de hábitos alimentarios.

- 1- Dos raciones de verduras al día.
- 2- Dos raciones o piezas de fruta al día.
- 3- Uso de aceite de oliva virgen extra como grasa de consumo prioritario.
- 4- Consumo de carnes blancas o pescados en preparaciones con poca materia grasa, al menos dos veces en los 3 días de recogida de datos.
- 5- Consumo de legumbres al menos una vez en los 3 días de recogida de datos.
- 6- Consumo de cereales integrales mayoritariamente.
- 7- Consumo de frutos secos naturales, al menos una vez en los 3 días de recogida de datos.



DIETA NO SALUDABLE:

Si se dan al menos 3 ocasiones de consumo al día, de los siguientes alimentos:

- 1- Consumo de carnes procesadas y/o precocinados.
- 2- Consumo de snacks salados y procesados.
- 3- Consumo de bollería industrial o preparados altos en azúcares.
- 4- Consumo de bebidas azucaradas (refrescos o zumos industriales)
- 5- Consumo de bebidas alcohólicas (más de una copa al día)

Estos criterios se han analizado en el Diario Dietético. En algunos casos en que se han cumplido al menos las 4 recomendaciones de Dieta Saludable, aunque se hubiese dado algún consumo de alimentos establecidos dentro de la Dieta no Saludable, se ha considerado como Saludable.

Resultados

En la Tabla 1 pueden verse los datos descriptivos de la muestra final de este estudio. En cuanto al sexo, hubo 4 hombres (27%) y 11 Mujeres (73%); la edad estuvo comprendida entre 18 y 57 años (media de 37,5 años), teniendo los sujetos con un IMC > 30 una edad media de 50 años (entre 43 y 57 años), por encima de la media, lo que corrobora la relación entre un aumento de peso en función de la edad, sexo y menopausia⁽⁷⁾.

Los participantes procedían de diferentes ciudades de España (Sevilla, Madrid y Barcelona). La distribución del IMC fue la siguiente (rango 19-32):

IMC entre 19 y 24,99: 8 (53%)

IMC entre 25 y 29,99: 3 (20%)

IMC igual o superior a 30: 4 (27%)

Cabe destacar que las personas que finalmente participaron en la recogida de datos, más del 50% fueron personas con IMC por debajo de 25, y un 20 % tenían un IMC de sobrepeso, siendo el resto (27%) los sujetos con un IMC indicativo de obesidad. Estos datos podrían apuntar a la posibilidad de que las personas con exceso de peso sean más reticentes a participar en estudios que traten sobre el peso y los hábitos alimentarios, o bien, como refirieron algunos de los sujetos posteriormente interrogados, las personas con IMC > 30,



estaban siguiendo una dieta saludable pautada por un profesional la de Dietética-Nutrición (siento conscientes de su problema y con alta motivación para la pérdida de peso).

Aunque en las instrucciones iniciales, se solicitó la recogida de datos de dos días laborables y uno de fin de semana, no todos los sujetos cumplieron esta premisa, y solamente 8 (53%) registraron la ingesta de un sábado o domingo, el resto envió registro de 3 días laborables. Dado que fueron pocos días los que se recogieron los datos, existe un error aleatorio, que se podría minimizar aumentando el número de días de recogida de hábitos alimentarios y aumentando también el número de individuos del estudio, por razones de tiempo y coste, no fue posible realizar estas correcciones.

Una vez realizado el cálculo del coste del menú diario de cada sujeto (según lo reflejado en el apartado de procedimiento) de los tres días registrados, se confeccionó una tabla, (Tabla 2), donde se observa que solo 4 de los 15 sujetos realizaron una alimentación no saludable.

Tabla 1. Descripción de la muestra. Los datos marcados en rojo indican un IMC>30 (obesidad) y los marcados en verde un IMC de 25-29,9 (sobrepeso). Las filas sombreadas resaltan las muestras cuyas dietas no eran saludables.

Nº Sujeto	SEXO	EDAD	ALTURA	PESO	IMC	Dieta Saludable
1	H	18	170	55	19	NO
2	M	57	167	87	31*	SI
3	M	51	163	75	28*	SI
4	M	39	150	54	24	SI
5	H	45	186	110	32*	SI
6	M	52	170	63	22	SI
7	M	53	164	70,5	26*	SI
8	H	52	190	90	25	SI
9	M	49	167	62	22	SI
10	M	37	183	79	23	NO
11	H	43	191	119	32*	SI
12	M	52	160	80	31*	SI
13	M	32	166	58,5	21	SI
14	M	34	158	48	19	NO
15	M	30	164	55	20	NO



Tabla 2. Coste del menú diario (en €). Los datos marcados en rojo indican el coste más alto de la compra y los marcados en verde el coste más bajo. Las filas sombreadas resaltan las muestras cuyas dietas no eran saludables.

Nº Sujeto	SALUD SI/NO	DIA 1.	DIA 2.	DIA 3.	MEDIA 3 DIAS.	COMEN FUERA
1	NO	3,5	3,08	2,35	2,98	
2	SI	14,58	6,1	4,74	8,48	SI
3	SI	4,27	3,51	2,75	3,51	
4	SI	4,16	9,33	4,6	6,03	SI
5	SI	3,32	2,68	4,47	3,49	
6	SI	6,75	4,4	5,46	5,54	
7	SI	3,64	3,24	3,66	3,51	
8	SI	4,02	6,13	7,75	5,97	
9	SI	5,93	4,75	4,37	4,81	S/G-S/L
10	NO	3,23	17,79	3,33	8,1	SI
11	SI	4,86	13,94	12,95	10,6	SI
12	SI	4,61	2,51	2,26	3,13	SI
13	SI*	6,95	9,23	12,21	9,46	*D. REALFOOD
14	NO	10,32	1,23	2,79	4,77	SI
15	NO	3,3	7,89	5,93	8,9	SI

El importe medio de las compras no saludables se estima en 6,19 € mientras que la media de las compras saludables es de 5,87 €.

De los datos que se pueden observar en esta tabla, con el cálculo del coste diario y media de los 3 días registrados, se apreció lo siguiente:

- De los 4 sujetos que seguían una dieta no saludable, solamente uno obtuvo el coste de cesta de la compra más bajo, el resto estuvo entre los 3 y 4 que más gastaron, y el restante, en la mitad de la tabla.
- Los dos sujetos que más gastaron en la cesta de la compra de los 3 días registrados, uno de ellos (sujeto nº 13) seguía una dieta “realfood” basada en verduras y frutas ecológicas, pescado fresco, jamón ibérico, etc., y aunque no había comido ningún día fuera de casa, el gasto en comida fue bastante alto.
- El otro sujeto que más gastó en la cesta de compra (sujeto nº 11) era una persona que, a pesar de llevar una dieta saludable, siempre realizaba desayuno y almuerzo fuera de casa, residiendo en Madrid, por lo que este dato, dentro del estudio que se está realizando, no es muy significativo.
- Sin embargo, el sujeto nº 15, el tercero que más gastó de media en la cesta de la compra, llevaba una dieta no saludable.



- Otros datos que llaman la atención son los del sujeto nº 9, que realizaba una dieta sin gluten y sin lactosa, y a pesar de la publicidad y la creencia general de que estos tipos de productos específicos son más caros, la media del gasto en la cesta de la compra está en el puesto 6 de los más bajos.

Aparte de los detalles anteriormente mencionados, se analizó una tabla que recogía datos como el IMC, media de gasto en los 3 días registrados de la cesta de la compra, desglosando los importes gastados en las comidas realizadas fuera de casa, lugar de residencia y si tenía alguna característica concreta digna de mencionar algunos de los sujetos del estudio. En esta Tabla 3 se observó:

Tabla 3. Relación de importe gastado. Los datos marcados en rojo indican un IMC>30 (obesidad), los marcados en verde un IMC de 25-29,9 (sobrepeso) y el marcado en azul indica el IMC más bajo de la muestra (normopeso). Las filas sombreadas resaltan las muestras cuyas dietas no eran saludables. Las celdas marcadas en naranja indican los sujetos que comen fuera de casa en días laborables.

IMPORTE \bar{x} CESTA	Nº SUJETO	IMC	SALUD SI/NO	RESIDENCIA	FIN SEMANA	GASTOS FUERA CASA	CARACT. ESP.
2,98	1	19	NO	SEVILLA	SI	0	
3,13	12	31	SI	SEVILLA	SI	4 (FS)	PAUTAS D.N
3,49	5	32	SI	SEVILLA	SI	0	PAUTAS D.N
3,51	3	28	SI	SEVILLA	SI	0	PAUTAS D.N
3,51	7	26	SI	SEVILLA	NO	0	PAUTAS D.N
4,77	14	19	NO	SEVILLA	SI	10 (FS)	
4,81	9	22	SI	SEVILLA	NO	0	S/G - S/L
5,54	6	22	SI	SEVILLA	NO	0	
5,97	8	25	SI	BARCELONA	NO	1,5	
6,03	4	24	SI	SEVILLA	NO	1,8/3,8/1,8	
8,1	10	23	NO	MADRID	NO	0,8/17,5/0,4	
8,48	2	31	SI	SEVILLA	SI	11,8	
8,9	15	20	NO	SEVILLA	SI	4,5 (FS)/ 1,8/7,3	
9,46	13	21	SI	SEVILLA	NO	0	REALFOOD
10,6	11	32	SI	MADRID	SI	11,4/11,4	

El orden de esta tabla corresponde a la media del coste de la cesta de la compra de los 3 días registrados, de menor a mayor importe.

- Un dato relevante es que los 4 sujetos con dieta no saludable presentaban un IMC entre 19 y 23, es decir que se encontraban en normopeso.

- Excepto el sujeto que menos gastó en los 3 días de registro, los 4 siguientes con menos gasto, eran sujetos con índices de sobrepeso y obesidad, y que estaban siendo pautados por un Dietista-Nutricionista, por lo que no se ve correlación entre dieta no saludable y menor coste económico.



- De los 8 sujetos que nos dieron información de hábitos dietéticos en el fin de semana, solamente 3 realizaban comidas fuera de casa en esos días, siendo más frecuente los sujetos que comían fuera de casa en días laborables, con más frecuencia, el desayuno.

- Más de la mitad de los sujetos del estudio, realizaban comidas fuera de casa que comportaba, en la mitad de este grupo, más del 50% del gasto diario en la cesta de la compra.

- Destacable también el dato de que los dos sujetos que residían en Madrid, realizaban todos los días comidas fuera de casa, uno de ellos con normopeso, pero con dieta no saludable, y el otro sujeto, con dieta saludable, pero con obesidad.

- Aparte de los datos mencionados anteriormente, en referencia a la Tabla 2, también podemos destacar que los dos sujetos que debían realizar sus comidas en días laborables fuera de casa tenían un IMC indicativo de obesidad, a pesar de realizar una dieta saludable. Lo que lleva a plantear la posible correlación entre el aumento de peso y la comida fuera de casa, por la calidad, tamaño de las raciones y forma de cocinado que pueden llevar a concluir que esas comidas no sean todo lo saludables que puedan parecer.

Los resultados de este estudio mostraron que era más económica la cesta de la compra de los sujetos que llevaron una dieta saludable (reduciendo en el hecho de que 4 de los 5 sujetos que menos gastaron, siguieron una dieta pautada por un profesional de la Nutrición), que la cesta de la compra de los sujetos que realizaron una dieta no saludable.

Por otro lado, quienes siguieron una dieta no saludable realizaron comidas fuera de casa todos los días, independientemente de ser fin de semana o no, y ese motivo les encarecía su cesta de la compra además de establecer una asociación entre la dificultad de comer de forma más saludable fuera de casa. Aquellos que debían comer fuera de casa en días laborables (por razones de trabajo) también era los que más gastaban, y además tenían un IMC >30.

Todos los sujetos que llevaron dietas no saludables, tenían un IMC entre 19 y 23, por lo que la correlación entre dieta no saludable–sobrepeso y obesidad, no se daba en la población objeto de este estudio. Es posible que el hecho de no tener un exceso de peso facilite el consumo de productos menos saludables; lo cual no implica que en un futuro no se pueda producir algún efecto sobre el incremento del peso.

Finalmente, hubo un sujeto con dieta saludable que fue el segundo con más gasto en la cesta de la compra, que seguía una dieta basada en alimentos ecológicos, pescado fresco, alimentos gourmet, etc. Parece que una dieta saludable, puede llevarse a cabo con alimentos de temporada, proximidad y menor precio, de igual manera que con alimentos de calidad más exclusiva: real o con mejor marketing.



Discusión

En primer lugar, hay que señalar que las conclusiones de este estudio han de contemplarse bajo la cautela que impone un trabajo con una muestra tan reducida de población (N= 15) lo que reduce bastante una extrapolación de resultados. Sobre la base de los resultados obtenidos y de la posibilidad de realizar una dieta saludable con menor coste económico que una dieta no saludable, debemos tener en cuenta que no es meramente la cuestión económica uno de los factores determinantes para elegir unos hábitos alimentarios u otros, sino que existen otros factores, asociados al estatus socioeconómico (y unido también al estatus socioeducativo) que influyen a la hora de dichas elecciones.

Independientemente de que el coste de una alimentación saludable sea **mayor / menor** que una forma de alimentación menos sana, existen determinados factores que nos llevan a consumir alimentos no saludables, y que no son exclusivamente de índole económica⁽¹²⁾. Algunos de ellos son:

1- Para comer de forma saludable hace falta saber organizarse para buscar los alimentos, prepararlos y cocinarlos.

2- Al mismo tiempo también hacen falta determinados conocimientos, tanto nutricionales (por ejemplo, elegir entre dos alimentos nutricionalmente similares, el más barato) como conocimientos de cocina (tener la capacidad de elaborar una comida rápida con alimentos saludables en vez de recurrir a un precocinado). Consideramos que este factor está más relacionado con un mayor nivel socioeducativo, que socioeconómico. También es importante tener conciencia de que la salud está directamente relacionada con los alimentos que ingerimos, entre otros factores.

3- Se suele asociar alimentación saludable con “alimentos ecológicos” o “super-alimentos” de origen exótico, que son alimentos bastante caros, y no necesarios dentro de una dieta saludable (o si, pero nutricionalmente sustituibles por otros de igual valor nutricional).

4- También hay una gran responsabilidad en el consumo de alimentos no saludables en las redes sociales y la publicidad en sí, ya que se asocian “platos sanos” con un menú a base de salmón, aguacate y semillas de chía, por ejemplo, y no con un plato de lentejas con verduras, mucho más asequible económicamente, e igual de saludable.



5- Recurrir a alimentos de temporada y proximidad (frutas, verduras, pescados, etc.) que son más económicos, o incluso a verduras y pescados congelados, que tienen el mismo valor nutricional que los frescos y un menor precio.

6- Otro de los factores que influyen en un mayor consumo de alimentos no saludables es la poca disponibilidad que existe en el consumo fuera del hogar, ya sea en máquinas expendedoras, como en bares o establecimientos de comida rápida, por lo que es muy difícil mantener unos hábitos saludables si existe la costumbre o la necesidad de comer fuera de casa.

7- Actualmente existen muchas personas con intolerancias alimentarias (gluten o lactosa, por ejemplo) y compran productos sustitutivos de estos compuestos, a precios muy elevados, en lugar de consumir alimentos naturales que no los llevan de forma natural (o en caso de necesidad, realizar elecciones de alimentos de marca blanca, más económicos)

8- Existen costumbres arraigadas de origen cultural, familiar, personal, etc. de consumo de determinados alimentos, en determinadas circunstancias, que son muy difíciles de erradicar, por muy insanos que sean, independiente del coste económico que estos tengan.

Conclusiones. Resultados negativos y no positivos

El hecho de demostrar que una dieta saludable es más económica que una dieta no saludable ayudaría a desmontar unos de los mitos más manejados entre los factores relacionados con el sobrepeso y la obesidad, y haría hincapié en planificar programas de intervención educativos-nutricionales, lo que facilitaría que la población con sobrepeso y obesidad fuese consciente y con conocimiento, de la elección más adecuada de los alimentos más saludables. Les daría las herramientas adecuada para implicarse personalmente en conocimientos nutricionales, de técnicas, de productos de temporada y proximidad, de la necesidad de inversión de tiempo, etc., más que en el mero factor económico.

Dados los resultados obtenidos de este estudio, y teniendo en cuenta la muestra tan reducida con la que se ha contado (supeditada a los medios disponibles y a los inconvenientes que estos han supuesto), consideramos que sería interesante un estudio posterior con una muestra más amplia y con datos estadísticos más significativos, ya que podría aportar resultados de gran interés para poder demostrar que no es más caro comer de forma saludable. Un aspecto destacable supone la cuestión acerca de los desperdicios alimentarios. Supóngase que alguien gasta 150 € en una cesta de la compra y otra persona 120 €. Imaginemos que la segunda (quien ha gastado menos, podríamos pensar que compró “comida



más barata”) hizo una lista de la compra, optó por productos de temporada y compró en tiendas de barrio. Aprovechó todo cuanto metió en esa cesta de la compra. La primera, en cambio, compró en una gran superficie, sin lista de la compra y comprando productos, tal vez, más variados (los había en abundancia aunque no fueran de temporada). Sin embargo desperdició una buena parte del contenido de su cesta. ¿Quién acabó haciendo una mejor dieta?, ¿la diferencia de precio fue realmente de 30 €? Ese tipo de variables deberían incluirse en próximos estudios al respecto.

A modo de reflexión, hay que destacar que el uso de Internet actualmente ronda el 70%, y más del 60% de la población se conecta diariamente y envía-recibe correos también de forma diaria. Un 80% de los usuarios busca específicamente información sobre salud y acerca de sus propias patologías o posibles dolencias. Los pros y contras del uso de Internet en investigación han sido bien estudiados. Se ha dicho que el mayor beneficio sería poder incluir participantes que de otra forma no podrían formar parte de un estudio o, en su caso, preferirían no hacerlo “presencialmente”. Además, los instrumentos de estudio (cuestionarios, escalas, etc.) son, en muchos casos, fácilmente adaptables para su uso online y el coste no es elevado. La seguridad, confidencialidad y el necesario buen manejo del medio pueden ser inconvenientes en muchas ocasiones. Las instrucciones a los participantes no siempre muy claras (o demasiado farragosas) llevan en muchos casos a no participar o a que el resultado obligue a invalidar muchos de los datos recogidos ⁽¹³⁾

El uso específico de Internet para recoger información de cara a un estudio puede resumirse en dos categorías que en términos originales son: a) “Email contact-Email response”; y b) “Email contact-Web response” (Figura 1). Los primeros trabajos relevantes con esta metodología son de finales de los 90 ^(14,15). Desde el inicio de esta metodología uno de los grandes problemas observados ha sido que muchas veces se trata de participantes voluntarios que no constituyen una muestra representativa de la población. Además existe el sesgo constituido por quienes quedan fuera al no disponer de tecnología o fácil acceso, o bien no saben hacer un adecuado uso de ella. En el citado trabajo de Weisberg et al. se menciona, por ejemplo, que en Estados Unidos, entre quienes participan en estos estudios existe un 15% más de probabilidades de votar “republicano”. En conjunto, un efecto negativo frecuente puede ser, por una u otra razón, el escaso índice de participación ⁽¹⁶⁾.

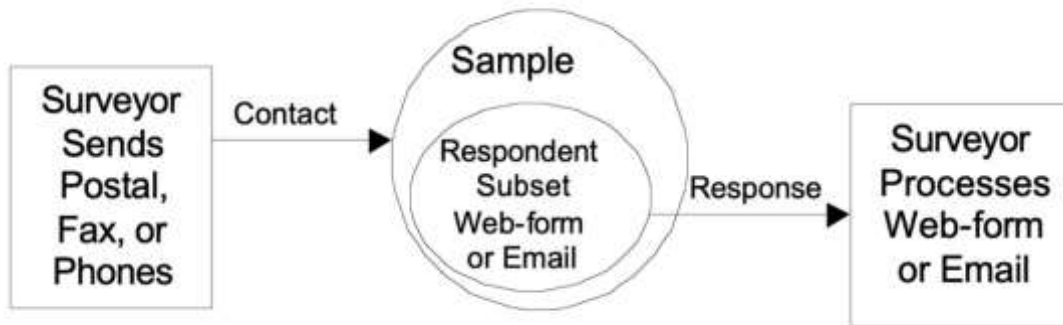


Figura 1. Uso de Internet para recoger información de cara a un estudio (tomado de Carbonaro et al., 2002)

Al inicio de esta discusión señalábamos que las conclusiones de este estudio han de contemplarse bajo la cautela que impone un trabajo con una muestra tan reducida de población (N= 15) lo que dificulta bastante una extrapolación de resultados. No obstante estimamos que siendo este un aspecto negativo del método utilizado, permite reflexionar sobre los aspectos anteriores: el reclutamiento de participantes por estos medios, además de poder presentar muchos sesgos específicos, tiene el riesgo de la baja participación. La edad ya impone un sesgo: ¿a partir de qué edad ya no encontramos participantes para este tipo de estudios? Las tecnologías digitales han provocado importantes cambios en el proceso de comunicación, lo cual está afectando, a los patrones de consumo de información del público. Muchas personas quedan fuera (por falta de tecnología, por edad, etc.), a veces debido a la saturación de información vía mails, anuncios insertados en páginas Web, etc. Sencillamente, están cansados de la inundación de sus ordenadores y dispositivos móviles con encuestas y otras demandas consumistas. Por otro lado, otro posible inconveniente de los estudios de este tipo es la incorrecta interpretación o comprensión de los cuestionarios que se asignan, de forma que los resultados podrían alejarse de la realidad y afectar a las conclusiones, para lo cual se recomienda realizar estudios pilotos iniciales que poder modificar ⁽¹⁷⁾. En este sentido podríamos considerar los resultados del presente estudio como un estudio piloto que requiere de ciertas modificaciones para obtener una muestra más homogénea y significativa. Es importante tener en cuenta, además, que el hecho de que los sujetos del estudio sean personas que usualmente utilizan nuevas tecnologías, así como redes sociales, debe ser un aspecto a valorar dado que posiblemente tengan un mayor acceso a información. Sería recomendable poder analizar los perfiles de redes sociales que siguen y tener en cuenta el tipo



de información que reciben, pues posiblemente esté influyendo también en la elección de su cesta de la compra, para mejor o para peor ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Uno de los grandes pensadores de la revolución digital, Nicholas Carr, señala que “la multitarea, instigada por el uso de Internet, nos aleja de formas de pensamiento que requieren reflexión y contemplación, nos convierte en seres más eficientes procesando información, pero menos capaces para profundizar en esa información y al hacerlo no solo nos deshumanizan un poco sino que nos uniformizan” ⁽²²⁾. Podemos resumir nuestro trabajo diciendo que “pocos resultados, gran motivo de reflexión”.

ANEXO 1. Instrucciones para la cumplimentación de los cuestionarios

Por favor, antes de comenzar, lea las siguientes observaciones que le ayudarán a optimizar la recogida de los datos.

1. En este cuestionario deberá ir anotando todos los alimentos y bebidas consumidos durante tres días, incluyendo un festivo.
2. Es muy importante no cambiar el régimen habitual de comidas.
3. Para evitar que se olvide alguno de los alimentos, conviene anotarlos inmediatamente después de comerlos. Recuerde anotar todos los ingredientes de cada receta.
4. También deberá anotar todas las comidas realizadas fuera de casa.
5. El cuestionario consta de dos hojas para cada día. En la primera deberá anotar todos los menús y procesos culinarios y en la segunda tendrá que describir con detalle todos los ingredientes y cantidades (pesando o mediante medidas caseras: cucharada sopera, de postre, vaso de agua, vino, plato hondo,). Trate de estimar el aceite en cucharadas soperas o de postre.
6. Indique si el peso del alimento se refiere al alimento crudo o cocinado, con o sin desperdicios.
7. Cada hoja deberá estar identificada con la fecha y el día de la semana.
8. En la parte posterior de la hoja, anote las recetas de los platos muy elaborados.
9. No olvide anotar: azúcar, pan, aceite, tapas, refrescos, bebidas alcohólicas, dulces, chocolate, frutos secos, patatas fritas, ...
10. Es importante mencionar la calidad y tipo del alimento: tipo de leche, carnes, pescados, pan, mantequilla o margarina, etc.
11. Siempre que sepa el nombre comercial del producto, anótelo.
12. Anote el tipo y marca del aceite/s utilizados.
13. Anote si se trata de un alimento precocinado, listo para comer.
14. Anote todas las dudas que le hayan surgido al rellenar el cuestionario.
15. ¿Añade sal en las comidas antes de probar el plato, cuando éste ya está en la mesa?
SÍ NO A VECES
16. Ingesta de bebidas alcohólicas: SÍ NO
Frecuencia:
Cantidad:



ANEXO 2. Ejemplo de cumplimentación de la hoja de menú

Hora:	Desayuno:
Lugar:	Café con leche y azúcar. Pan con aceite, tomate y jamón Zum de naranja
Hora:	Media Mañana:
Lugar:	Una barrita de cereales Una infusión.
Hora:	Comida:
Lugar:	Una ensalada con huevo y atún, aliñada con aceite y vinagre. Media pechuga pollo plancha Un plátano.

Relación de alimentos, calidad y cantidad de la dieta.

N.º Cuestionario:

Alimento / Calidad.	Cantidad (gr)
Leche entera de vaca	Un vaso/o 250 ml.
Café soluble	2 gr /o una cucharadita
Azúcar	12 gramos /o 2 cdtas
Pan blanco de barra	115 gr/o media baguette
Tomate fresco	55 gr./ o medio tomate
Aceite de oliva virgen	8 g./ una cucharadita
Jamón serrano	60 gr / dos lonchas
Zumo de naranja natural	200 ml. / o un vasito

Barrita de cereales con chocolate Hacendado	Una/ 120 gr.
Infusión de manzanilla	Una bolsita
Edulcorante	Dos pastillas

Un plato de ensalada variada (verduras y hojas)	Un plato
Una lata de atún al natural	Una lata 60 gr
Un huevo duro	Uno
Aceite de oliva virgen	12 g/ o una cucharada
Sal	2 gr.
Media pechuga pollo	2 filetes/ o 200 gr.
Aceite de oliva virgen (para el filete)	8 gr./ o una cucharadita
Un plátano	Una pieza mediana



ANEXO 3. Diario dietético

HOJA DE MENU.

N.º CUESTIONARIO:

Fecha:

Día de la semana:

Hora:	Desayuno:
Lugar:	
Hora:	Media Mañana:
Lugar:	
Hora:	Comida:
Lugar:	
Hora:	Merienda:
Lugar:	
Hora:	Cena:
Lugar:	
Hora:	Otras:
Lugar:	



ANEXO 5. Pesos de medidas caseras y raciones habituales de consumo

Este texto procede de: A Carbajal y FJ Sánchez-Muniz. *Guía de prácticas. En: Nutrición y dietética pp: 1a- 130a. MT García-Arias, MC García-Fernández (Eds). Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales. Universidad de León (2003). (ISBN: 84-9773-023-2).*

Esta información es extraordinariamente útil en la preparación de menús y en la valoración y programación de dietas.

Las unidades de consumo habitual pueden venir expresadas como medidas caseras (cucharadas, vasos, etc.), como porciones o raciones típicas o medias (ración de pasta, arroz.) o como unidades convencionales (1 yogur, 1 rebanada de pan, 1 caña de cerveza).

La cantidad corresponde al **alimento entero tal y como se compra** y, por tanto, en muchos casos, se refiere al alimento en crudo. Puede usar las siguientes equivalencias aproximadas para realizar las correspondientes transformaciones cocinado/crudo: Para pasar de cocinado a crudo en el caso de la pasta multiplicar el peso cocinado por 0.5 y en el caso del arroz y las legumbres por 0.4.

Las medidas caseras o las raciones habituales de consumo que figuran a continuación son sólo orientativas, por lo que para conocer exactamente la cantidad consumida es necesario pesarla. La variabilidad puede ser muy grande y es difícil llegar a una estandarización de estas medidas. Pueden existir grandes diferencias en las medidas caseras usadas en cada hogar o en el consumo de unas personas a otras, según sexo, edad, apetito, actividad física desarrollada, hábitos alimentarios, preferencias, etc. Por ejemplo, la porción consumida por un niño será, sin duda, muy diferente de la de un adulto. Igualmente, la cantidad o ración de un alimento en una preparación culinaria dependerá del número y cantidad del resto de los ingredientes de dicho plato e incluso del menú completo del que forma parte. La cantidad de acelgas será distinta en un plato de acelgas rehogadas, en una preparación de acelgas con patatas y seguramente también dependerá del segundo plato y del postre que compongan el menú completo.

Por ello, para una mayor exactitud de los resultados, se recomienda, siempre que sea posible, pesar el alimento y comprobar que las medidas caseras y raciones que se incluyen coinciden con las que habitualmente se usan.



Las raciones utilizadas en los recetarios de cocina y la información que figura en el envase del alimento pueden ser también muy útiles para este fin, pues para algunos productos la diversidad es grande. Por ejemplo, el peso de una galleta (según el tipo) puede oscilar entre 5 y 25 gramos. Por otro lado, en ocasiones los fabricantes modifican el tamaño y peso de los productos envasados por lo que el peso recogido en este anexo puede variar con respecto al del alimento consumido.

Las medidas que equivalen a raciones y que figuran en este listado están calculadas para personas de más de 10 años y se han estimado a partir de datos medios de consumo procedentes de diversos estudios de investigación realizados en España en población sana. En el caso de los niños hasta los 6 años se considera, en general, que la ración equivale a un 60% de la ración del adulto, aumentando un 10% cada año, hasta los 10 años de edad.

En general, en los manuales de dietética se considera que las raciones grandes equivalen a una ración estándar + un 15% y las pequeñas a un 15% menos de la ración estándar establecida. Igualmente, cuando el alimento o plato se utiliza en el menú como guarnición, se considera como 25% de la ración definida.

ACEITES

- cucharada sopera colmada = 14 g
- cucharada de postre = 5 g
- cucharada de café = 3 g
- cucharada sopera rasa = 10 g
- para una tortilla francesa de 1 huevo = 8 g
- para un huevo frito = 10 g
- para una ración de tortilla de patatas = 13 g
- para freír una croqueta/albóndiga = 3 g
- para una ración de ensalada = 10 g
- para una ración de verdura rehogada = 10g
- para un "sofrito" (por ración) = 5 g
- para freír 100 g de patatas = 10 g
- para freír una empanadilla = 5 g

ACEITUNAS CON HUESO

unidad = 4 g

ACEITUNAS SIN HUESO

latita (peso escurrido) = 40 g

AGUA

vaso = 200 g

AGUACATE

unidad mediana = 200 g

AJO

diente = 5 g

cabeza = 50 g

ALBARICOQUE

unidad mediana = 50 g

ALBARICOQUE DESECADO

unidad = 30 g

ALBÓNDIGAS PREPARADAS ENLATADAS

unidad = 37 g

ALCACHOFA

unidad mediana = 95 g

unidad grande = 130 g



ALCACHOFA CONGELADA

unidad = 30 g

ALCACHOFA EN CONSERVA

lata (peso escurrido) = 240 g

unidad grande = 36 g

unidad mediana = 25 g

ALMEJA

5 unidades enteras = 65 g

ALUBIAS, JUDÍAS SECAS

ración en crudo = 70 g

ANCHOAS EN ACEITE

unidad = 3-4 g

APIO

rama = 200 g

ARROZ

cucharada sopera colmada = 30 g

ración = 70 – 100 g

ración para sopa = 20 - 30 g

guarnición = 45 g

ARROZ CON LECHE

unidad = 170 g

ATÚN, BONITO, CABALLA EN CONSERVA

lata = 82 g

lata pequeña = 56 g

AZÚCAR

cucharada de café rasa = 2 g

cucharada de café colmada = 4 g

cucharada de postre colmada = 8 g

cucharada de postre rasa = 4 g

cucharada sopera colmada = 25 g

cucharada sopera rasa = 12 g

sobre = 7 g

BACON, PANCETA

loncha delgada = 12 g

loncha = 25 g

BATIDOS

Botella individual = 200 g

BERBERECHOS

5 unidades enteras = 40 g

BERBERECHOS, ALMEJAS EN CONSERVA

lata (peso escurrido) = 65 g

BERENJENA

unidad pequeña = 200 g

unidad mediana = 270 g

unidad grande = 350 g

BESUGO

rodaja mediana = 125 g

BISCOTES

unidad = 10 g

BOLLERÍA

unidad mediana = 80 g

BOLLO CON CREMA

unidad = 60 g

BOMBONES



unidad mediana = 15 g

unidad pequeña = 11 g

unidad grande = 20 g

BONIATO, BATATA

mediana = 150 g

BOQUERÓN, ANCHOA

unidad mediana = 20 g

BUTIFARRA

unidad mediana = 150 g

unidad grande = 200 g

CABEZA DE CERDO, CHICHARRONES

rodaja = 20 g

CACAHUETE

ración = 20 g

CACAO EN POLVO

cucharada de postre = 9 g

cucharada sopera = 20 g

cucharada de café = 4 g

CAFÉ SOLUBLE EN POLVO

cucharada de postre colmada = 2 g

cucharada de postre rasa = 1 g

CASTAÑA

unidad = 10 g

CAVA

copa = 80 - 120 g

CEBOLLA

unidad grande = 270 g

unidad mediana = 150 g

sobre = 2 g

CAFÉ, INFUSIÓN

taza pequeña = 50 g

CALABACÍN

unidad mediana = 100 g

unidad grande = 200 g

CALDO EN CUBITOS

unidad = 11 g

CAQUI

unidad mediana = 200 g

unidad grande = 250 g

CARACOLES

unidad = 10 g

CARAMELOS

unidad = 5 – 10 g

CARNES

ración = 100-150 g

CARNE PICADA, HAMBURGUESAS

unidad hamburguesa = 90 g

unidad pequeña = 100 g

CEREZAS, PICOTAS

10 unidades = 50 g

CERVEZA

mediana = 300 g

lata = 330 g

caña = 200 g



botellín = 200 g

CHAMPIÑÓN EN CONSERVA

Latita (peso escurrido) = 85 g

CHICLE

unidad = 2 – 5 g

CHIRIMOYA

unidad mediana = 200 g

unidad grande = 350 g

CHIRLAS

5 unidades enteras = 40 g

CHOCOLATE

tableta = 150 g

CHORIZO

rodaja = 10 g

CHULETA DE CERDO

unidad = 80 - 120 g

CHULETA DE CORDERO

unidad = 50 – 90 g

CHULETA DE TERNERA

unidad = 180 - 250 g

CHURROS

unidad = 9 g

CIRUELA

unidad grande = 80 g

unidad mediana = 50 g

CIRUELA SECA CON HUESO

unidad = 15 g

CIRUELA SECA SIN HUESO

unidad = 10 g

CLARA DE HUEVO

60% del peso del huevo entero

COLES DE BRUSELAS

unidad = 25 g

CONFITURA

cucharada sopera = 25 g

cucharada de postre = 13 g

CREMA CATALANA

unidad = 125 g

CREMA DE CACAO Y AVELLANAS

cucharada de postre = 15 g

cucharada sopera = 25 g

para untar una tostada = 30 g

CROQUETAS CONGELADAS

unidad = 20 – 30 g

CRUASÁN

unidad mini = 20 g

unidad grande = 90 g

CUAJADA

unidad = 150 g

DÁTIL SECO CON HUESO

unidad = 10 g

DÁTIL SECO SIN HUESO

unidad = 8 g

DONUTS

unidad = 50 g

EMPANADILLAS CONGELADAS



unidad = 25 - 35 g

ENDIVIA

hoja = 7 g

unidad grande = 150 g

ENSAIMADA

unidad grande = 90 g

ESPÁRRAGO

unidad grande = 25 g

FIDEOS

puñado = 23 g

ración para sopa = 20 - 25 g

FLAN

unidad = 125 g

FOIE-GRÁS, PATÉS

para untar una tostada = 15 g

FRESA, FRESÓN

unidad mediana = 17 g

FRUTOS SECOS, MEZCLA

ración = 30 g

GALLETAS

unidad (media de varios tipos) = 8 g

GALLETAS (COOKIES)

unidad mediana = 15 g

GALLETAS CUBIERTAS DE CHOCOLATE

unidad (media de varios tipos) = 10 g

GALLETAS TIPO MARÍA

unidad = 6 g

GALLETAS SALADAS

unidad = 4 g

GALLETAS TIPO SANDWICH

unidad (media de varios tipos) = 25 g

GARBANZOS

ración en crudo = 70 g

GRANADA

unidad = 275 g

GUISANTES EN CONSERVA

latita (peso escurrido) = 95 g

HAMBURGUESA COCINADA

unidad = 100 – 130 g

HARINA

cucharada sopera rasa = 10 g

cucharada sopera colmada = 17 g

cucharada de postre rasa = 3 g

cucharada de postre colmada = 6 g

cucharada de café rasa = 2 g

cucharada de café colmada = 4 g

para rebozar una ración = 10 g

HELADOS

bola grande = 160 g

bola mediana = 115 g

bola pequeña = 75 g

con palo = 80 – 125 g

HIGOS SECOS

unidad = 14 g

HIGOS, BREVAS



unidad = 40 g

HUEVO

unidad pequeña = 55 g

unidad mediana = 60 g

unidad grande = 65 g

supergrande = 70 g

JALEAS

cucharada sopera = 25 g

cucharada de postre = 13 g

JAMÓN COCIDO (YORK, DULCE, ETC.)

loncha fina = 20 g

loncha = 30 - 40 g

JAMÓN SERRANO

loncha = 30 g

KETCHUP

cucharada sopera = 17 g

cucharada de postre = 9 g

sobre = 11 g

KIWI

unidad mediana = 100 g

LASAÑA

unidad = 12 g

ración = 38 g

LECHE

vaso = 200 g

tazón = 360 g

taza = 250 g

cucharada sopera = 15 g

cucharada de postre = 10 g

cucharada de café = 5 g

LECHE CONDENSADA

cucharada sopera = 20 g

cucharada de postre = 10 g

LECHE EN POLVO, SIN DILUIR

cucharada de postre colmada = 6 g

cucharada de postre rasa = 3 g

cucharada sopera colmada = 15 g

cucharada sopera rasa = 10 g

LECHUGA

hoja grande = 10 g

LEGUMBRES

ración en crudo = 70 g

LENTEJAS

ración en crudo = 70 g

LEVADURA QUÍMICA EN POLVO

sobre = 16 g

cucharada sopera rasa = 10 g

cucharada de postre = 4 g

LICORES

copa = 30 – 60 g

LIMÓN



unidad mediana = 110 g

rodaja = 15 g

LOMO EMBUCHADO

loncha = 10 g

MAGDALENAS

unidad pequeña = 27 g

unidad grande = 42 g

MANDARINA

unidad mediana = 85 g

unidad pequeña = 60 g

unidad grande = 120 g

MANTECA DE CERDO

cucharada sopera = 30 g

cucharada de postre = 15 g

MANTEQUILLA Y MARGARINA

nuez = 15 g

porción de cafetería = 15 g

para untar una galleta = 5 g

para untar una tostada = 15 g

MANZANA

unidad pequeña = 150 g

unidad mediana = 200 g

unidad grande = 250 g

MAYONESA COMERCIAL

cucharada sopera = 28 g

cucharada de postre = 14 g

MAZAPÁN

unidad = 15 g

MEDIAS NOCHES

unidad = 30 g

MEJILLÓN

unidad entera = 30 g

MEJILLÓN EN CONSERVA

lata (peso escurrido) = 70 g

unidad pequeña = 4 g

unidad mediana = 8 g

MELOCOTÓN

unidad mediana = 200 g

MERMELADA

porción de cafetería = 15 g

cucharada de postre = 13 g

cucharada sopera = 25 g

MIEL

cucharada sopera = 40 g

cucharada de postre = 20 g

MORCILLA

rodaja = 15 g

unidad = 100 g

MORTADELA, CHOPPED

loncha = 17 g

MOUSSE DE CHOCOLATE

unidad = 70 g

MUESLI

ración = 40 g

NABO

unidad mediana = 125 g



NARANJA

unidad pequeña = 170 g

unidad grande = 270 g

unidad mediana = 225 g

NATA

cucharada sopera = 15 g

NATILLAS

unidad = 140 g

NECTARINA

unidad = 200 g

PAN

rebanada = 30 g

panecillo/barrita = 80 g

rebanada de pan payés = 60 g

picos o colines pequeños (unidad) = 2 g

rebanada grande = 40 g

PAN DE MOLDE

rebanada pequeña = 16 g

rebanada grande = 40 g

rebanada mediana = 20 g

panecillo para hamburguesa = 55 g

PAN RALLADO

cucharada sopera rasa = 6 g

cucharada sopera colmada = 12 g

cucharada de postre rasa = 2 g

cucharada de postre colmada = 4 g

NÍSPERO

unidad pequeña = 60 g

unidad grande = 100 g

NUECES CON CÁSCARA

unidad = 13 g

OSTRAS

unidad = 50 g

PALMERAS

unidad grande = 90 g

cucharada de café colmada = 2 g

cucharada de café rasa = 1 g

PAN TOSTADO

biscote = 10 g

PASTA

canelón, ración = 38 g

canelón, unidad = 6 g

fideos, ración para sopa = 20 – 25 g

macarrones, espaguetis (ración) = 70 – 100 g

PASTAS DE TÉ

unidad = 20 g

PATATA

unidad pequeña = 100 g

unidad mediana = 170 g

unidad grande = 240 g

PATATAS FRITAS DE BOLSA



bolsa = 100 g

PATÉ

para untar una tostada = 15 g

PECHUGA DE PAVO

loncha = 25 g

PECHUGA DE POLLO

unidad = 150 g

PEPINO

unidad mediana = 125 g

ración = 100 g

PERA

unidad grande = 240 g

unidad mediana = 190 g

unidad pequeña = 140 g

PESCADOS

ración = 125-200 g

PIMIENTO MORRÓN

unidad grande = 67 g

PIMIENTO ROJO

unidad grande = 280 g

unidad mediana = 180 g

PIMIENTO VERDE

unidad pequeña = 100 g

unidad mediana = 180 g

unidad grande = 250 g

PIPAS DE GIRASOL CON CÁSCARA

puñado = 25 g

PISTACHO CON CÁSCARA

puñado = 45 g

PIZZA

ración = 160 g

PIÑA

rodaja = 160 g

PIÑA EN ALMÍBAR

rodaja pequeña = 35 g

rodaja mediana = 50 g

rodaja grande = 70 g

PIÑÓN

cucharada sopera = 11 g

PLÁTANO

unidad pequeña = 125 g

unidad mediana = 160 g

unidad grande = 225 g

POLLO, GALLINA

ración = ¼ de pollo (300 g)

POMELO

unidad = 375 g

PORRAS

unidad = 29 g

PUERRO

unidad mediana = 75 g

PURÉ DE PATATA EN ESCAMAS SIN

RECONSTITUIR

cucharada sopera = 6 g

QUESOS

ración = 40 – 60 g



QUESO DE BOLA

loncha = 20 g

QUESO DE BURGOS

tarrina = 75 g

QUESO DE SANDWICH

loncha = 20 g

QUESO EN PORCIONES

unidad = 20 g

QUESO MANCHEGO SEMICURADO

loncha = 45 g

QUESO RALLADO

cucharada sopera = 11 g

RÁBANO

unidad mediana = 40 g

unidad pequeña = 20 g

manejo = 200 g

REFRESCOS, GASEOSAS, COLAS, BITER

vaso = 200 g

lata = 330 g

SALMÓN AHUMADO

loncha = 20 g

SALVADO DE TRIGO

cucharada sopera = 10 g

SARDINA

unidad mediana = 40 g

REMOLACHA EN CONSERVA

rodaja = 6 g

SAL DE MESA

pellizco = 2 g

cucharada sopera colmada = 25 g

cucharada sopera rasa = 17 g

cucharada de postre colmada = 8 g

cucharada de postre rasa = 6 g

cucharada de café colmada = 4 g

cucharada de café rasa = 2 g

SALAMI

loncha = 15 g

SALCHICHAS FRESCAS

unidad pequeña = 40 g

unidad mediana = 100 g

SALCHICHAS TIPO FRANCKFURT

unidad pequeña = 25 g

unidad grande = 45 g

SALCHICHÓN

rodaja = 13 g

SARDINA EN CONSERVA

lata (peso escurrido) = 85 g

unidad grande = 20 g

unidad pequeña = 5 g

SÉMOLA DE TRIGO

cucharada sopera colmada = 15 g



SIDRA

vaso = 160 g

SOBAOS

unidad = 40 g

SOPAS DESECADAS

ración = 25 g

TAPIOCA

cucharada sopera = 15 g

TOMATE

unidad pequeña = 90 g

unidad mediana = 150 g

unidad grande = 250 g

rodaja = 20 g

TOMATE ENTERO ENLATADO

unidad = 70 g

TOMATE FRITO

cucharada de postre = 8 g

cucharada sopera = 15 g

UVAS

racimo grande = 250 g

racimo mediano = 160 g

UVAS PASAS

puñado = 40 g

VERDURAS

ración = 200 –300 g

VERMUT

copa = 100 g

VINAGRE

cucharada de café = 1 g

cucharada de postre = 3 g

cucharada sopera = 7 g

VINO DE MESA

vaso = 90 g

VINOS DULCES, FINOS

copa = 75 g

YEMA DE HUEVO

30% del peso del huevo entero

YOGUR

unidad = 125 g

unidad de cristal = 140 g

ZANAHORIA

unidad pequeña = 40 g

unidad mediana = 80 g

unidad grande = 100 g

ZUMOS

vaso = 200 g

cucharada sopera = 15 g

cucharada de postre = 10 g

cucharada de café = 5 g



ANEXO 6. Guías alimentarias para la población española (SENC, diciembre 2016); la nueva pirámide 37 de la alimentación saludable [nutr hosp 2016;33 (supl. 8):1-48]

Tabla III. Resumen de guías alimentarias SENC-diciembre 2016

Consideraciones que sustentan, favorecen y/o complementan una alimentación saludable

Actividad física en población general

60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada, o su equivalente de 10.000 pasos al día, quizá con algunos pasos o periodos puntuales de mayor intensidad

Promoción del equilibrio emocional

El equilibrio emocional puede ser un factor determinante continuado o episódico en las pulsiones alimentarias, los procesos de compra, la preparación e ingesta de alimentos a nivel individual o familiar. Cuidar este aspecto

Balance energético

Adaptar la ingesta alimentaria cualitativa y cuantitativa al grado de actividad física en el marco de las recomendaciones para una alimentación equilibrada y saludable

Técnicas culinarias y utensilios de cocina

En la cocina, priorizar la utilización de envases de cristal y recipientes de acero inoxidable. Las técnicas culinarias más recomendables son las preparaciones al vapor, cocidas y al horno. En crudo y frituras, utilizar aceite de oliva virgen extra

Ingesta adecuada de agua Incorporar la ingesta de agua y otros líquidos o alimentos con gran contenido en agua hasta alcanzar en torno a los 2,5 litros/día

Alimentos y grupos de alimentos que se recomienda consumir a diario, en cantidades y proporciones variables

Alimentos ricos en hidratos de carbono complejos: cereales, patatas, leguminosas tiernas y otros. Priorizar los cereales y derivados integrales o elaborados con harinas de grano entero. Otros alimentos con alto contenido en hidratos de carbono se pueden asociar en formulas culinarias con la presencia de verduras u hortalizas de temporada, incluidas las leguminosas tiernas

Frutas Incluir 3 o más raciones o piezas de fruta variada al día, en un adecuado estado de maduración, con lavado previo, y también pelado si no se trata de productos de cultivo orgánico



Verduras y hortalizas Incorporar al menos 2 raciones de verduras y hortalizas cada día. Una de las raciones en formato crudo con variedades de distinto color. Lavar con agua fría

Aceite de oliva virgen extra El aceite de oliva virgen de calidad es la mejor referencia grasa para el acompañamiento en muchos alimentos tanto en preparaciones o procesos culinarios como para su consumo en crudo

Carnes blancas Las carnes blancas de buena calidad son una buena opción como fuente de proteínas y otros nutrientes de interés, priorizando las preparaciones con poca materia grasa añadida y el acompañamiento habitual a base de verduras o ensalada

Pescados y mariscos Priorizar las capturas sostenibles de temporada utilizando los tamaños, cantidades y preparaciones culinarias que aseguren la inocuidad del producto. La recomendación se sitúa en el consumo de pescado al menos 2 o 3 veces/sem

Legumbres Se recomienda el consumo de 2, 3 o más raciones a la semana con las técnicas culinarias que mejoren su digestibilidad y valor nutricional

Frutos secos y semillas Priorizar el consumo de variedades locales en formato natural, o poco manipuladas sin sal o azúcares añadidos

Huevos Se recomienda una frecuencia de consumo y formato culinario de carácter individualizado, priorizando las variedades ecológicas o las camperas

Leche y productos lácteos Consumo de lácteos de buena calidad: 2-3 raciones al día priorizando las preparaciones bajas en grasa y sin azúcares añadidos

Alimentos y bebidas para los que se recomienda un consumo opcional, más ocasional y moderado

Carnes rojas y procesadas El consumo de carnes rojas y de carnes procesadas en todos sus formatos debería moderarse en el marco de una alimentación saludable, eligiendo productos de excelente calidad, procedimientos culinarios sin contacto directo con el fuego y siempre con el acompañamiento de una guarnición de hortalizas frescas

Grasas untables Las grasas untables de todo tipo deberían ser de consumo ocasional, con preferencia hacia la mantequilla sin sal añadida.

Azúcar y productos azucarados Moderar el consumo de azúcar y de productos azucarados para no sobrepasar el aporte del 10% de la ingesta energética diaria

Sal y snacks salados Moderar la ingesta de sal y, de manera especial, los productos con elevado aporte de sal estructural o añadida para no superar la cantidad de 6 g de sal (cloruro sódico) total al día



Bollería, pastelería, productos azucarados, chucherías y helados Consumo opcional, moderado y ocasional de este grupo de alimentos y confitería priorizando el consumo de repostería elaborada en casa con métodos e ingredientes tradicionales

Bebidas alcohólicas fermentadas Moderar o evitar el consumo de bebidas alcohólicas. Puede asumirse el consumo moderado y responsable de bebidas fermentadas de baja graduación y buena calidad en cantidades que no superen las dos copas de vino/día en hombres y una copa/día en mujeres siempre referido a la edad adulta y sin contraindicación médica

Suplementos dietéticos o farmacológicos. Nutracéuticos y alimentos funcionales. En ocasiones en las que existen necesidades especiales, puede ser de utilidad el consumo habitual o temporal añadido de suplementos o alimentos específicos. La recomendación se concreta en establecer pautas individualizadas que sean el resultado del consejo dietético planteado por un médico, farmacéutico, personal de enfermería, matrona, fisioterapeuta o dietista-nutricionista

Consideraciones complementarias en la cesta de la compra y cocina:

Apoyo decidido a la alimentación sostenible.

Priorizar productos de temporada, de cercanía.

Fomentar la convivialidad y la educación alimentaria.

Dedicar, de manera colaborativa, tiempo a todo el proceso alimentario, incluida la compra y las tareas de cocina.

Las recomendaciones y el consejo dietético deben sugerir una alimentación confortable y asumible.

Valorar el etiquetado nutricional en las decisiones de compra y consumo.

Vigilar las buenas prácticas de higiene y seguridad alimentaria.

Solidaridad alimentaria como compromiso personal y social.

Compra responsable en calidad y cantidad.

Reducir desperdicios: reducir, reutilizar con seguridad y reciclar.

Referencias



1. Karina Acosta. La obesidad y su concentración según nivel socioeconómico en Colombia. Revista de Economía del Rosario. Vol. 16. N.º 2. Julio-diciembre 2013. 171-200
2. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et Alt. Consenso SEEDO 2016. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.
3. Pedraza, Dixis Figueroa. Obesidad y pobreza: marco conceptual para su análisis en Latinoamérica. Saude soc. [online]. 2009, vol.18, n.1, pp.103-117. ISSN 0104-1290. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902009000100011>.
4. Juan L. Gutierrez-Fisac y Fernando Rodríguez-Artalejo. Nutrición en Salud Pública. Pp.263-306. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.
5. El futuro de la Tendencias alimentación y desafíos. Organización de las naciones unidas para la alimentación y la agricultura. FAO, 2017
6. <http://www.alianzacontraelhambre.com/actualidad/>
7. Ignacio Jauregui Lobera, Griselda Herrero Martin, Patricia Bolaños Ríos, Cristina Andrades Ramírez. Trastornos de la Conducta Alimentaria y Obesidad. Biblioteca Aula Medica. 2019.
8. Ángeles Carbajal Azcona. Nutrición y Dietética. Dpto. de Nutrición de la Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. www.ucm.es/nutricioncarbajal
9. A. Carbajal y F.J Sánchez-Muñiz. Guía de Prácticas. Nutrición y Dietética. Pp: 1ª-130ª. MT. García-Arias, MC García Fernández (Eds.) Secretariado de Publicaciones y Medios audiovisuales. Universidad de León (2003) (ISBN: 84-9773-023-2)
10. Estudios de supermercados OCU 2019 – <https://www.ocu.org/consumo-familia/supermercados/noticias/supermercados-mas-baratos>
11. “Guías Alimentarias para la población española (SENC, Diciembre 2016); la nueva pirámide de la alimentación saludable. Nutrición Hospitalaria, 2016; (Supl 8): 1-48
12. Informe del Consumo Alimentario en España en 2018. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
13. Loescher LJ, Hibler E, Hiscox H, Hla H, Harris RB. Challenges of using the Internet for behavioral research. Comput Inform Nurs. 2011; 29: 445-48.
14. Fink A, Kosecoff J. How to conduct surveys: A step-by-step guide (2nd ed). Thousand Oaks, CA: Sage; 1998.
15. Weisberg HF, Krosnick JA, Bowen BD. An introduction to survey research, polling, and data analysis (3rd ed). Thousand Oaks, CA: Sage; 1996.



-
16. Carbonaro M, Bainbridge J, Wolodko B. Using Internet surveys to gather research data from teachers: Trials and tribulations. *Aust J Educ Technol.* 2002; 18:275-92.
 17. Anguita JC, Labrador J, Campos JD. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (II). *Atención primaria.* 2003; 31:592-600.
 18. Arias N, Marqués MP, Calvo MD, Sánchez AB, Quiroga E, García RM. La red social del adolescente: la influencia de la amistad en el desarrollo de hábitos obesogénicos. *Enfermería Global.* 2015;14:249-75.
 19. Míguez Fernández, L. Influencia de las redes sociales en la alimentación saludable. Universidad Pontificia Comillas, 2019.
 20. Kulisz, A. (2018). La influencia de las redes sociales sobre la decisión de compra de alimentos orgánicos. Universidad Pontificia Comillas, 2018.
 21. Oñate CG, Sánchez A. Estrategia y comunicación en redes sociales: Un estudio sobre la influencia del movimiento RealFooding. *Ámbitos. Revista Internacional de Comunicación.* 2020;48:79-101.
 22. Yuste B. Las nuevas formas de consumir información de los jóvenes. *Revista de Estudios de Juventud.* 2015;108:179-91



REVISIÓN

Infección urinaria como factor de riesgo para parto pretérmino

Urinary infection as a risk factor for preterm delivery

Olga Daniela Torres Lestrade¹, Iván Hernández Pacheco², Cizani Meneses Nuñez³, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma⁴

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

² Servicio Médico Universitario [ICSA-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca Hidalgo, México.

³ Departamento de Ginecología y Obstetricia del [IMSS] Instituto Mexicano del Seguro Social. Tizayuca Hidalgo, México.

⁴ Departamento de Medicina y Coordinador de la Maestría en Salud Pública [ICSA-UAEH] Instituto de ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca Hidalgo, México.

* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 21 de mayo de 2020; aceptado el 2 de septiembre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Torres Lestrade OD, Hernández Pacheco I, Meneses Nuñez C, Ruvalcaba Ledezma JC. Infección urinaria como factor de riesgo para parto pretérmino. JONNPR. 2020;5(11):1426-43. DOI: 10.19230/jonnpr.3779

How to cite this paper:

Torres Lestrade OD, Hernández Pacheco I, Meneses Nuñez C, Ruvalcaba Ledezma JC. Urinary infection as a risk factor for preterm delivery. JONNPR. 2020;5(11):1426-43. DOI: 10.19230/jonnpr.3779



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. El parto pretérmino es la determinante más importante de la mortalidad neonatal en México y Estados Unidos. La infección de vías urinarias es una causa común de trabajo de parto pretérmino, nacimiento pretérmino, así como de morbilidad y mortalidad neonatal.

Objetivo. El objetivo de este estudio es revisar la evidencia en la bibliografía médica y elaborar recomendaciones para disminuir la incidencia de infección de vías urinarias en mujeres embarazadas y, por tanto, el riesgo de nacimiento pretérmino.

Material y métodos. Se realizó una revisión de la literatura más actualizada sobre los aspectos generales del embarazo pretérmino y la implicación de la infección del tracto urinario en el embarazo y su desarrollo,



comparando la eficacia de los diferentes protocolos de diagnóstico y tratamiento. Se eligieron estudios clínicos desde el 2005 al 2020; los cuales se identificaron a partir de las bases de datos Medline, PubMed, Elsevier, Cochrane Lybrary (bibliografía internacional) así como del Colegio de Ginecología y Obstetricia de México y la revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (bibliografía nacional). Los estudios fueron seleccionados por los 4 autores, que verificaron todos los datos extraídos. Los criterios de inclusión fueron estudios clínicos que investigaron la relación entre la infección del tracto urinario durante el embarazo y el nacimiento pretérmino, uso de criterios de diagnóstico durante el embarazo, así como el tratamiento.

Resultados. Se comprobó la relación directa de la infección del tracto urinario durante el embarazo con el parto pretérmino, se determinaron las variantes clínicas y se establecieron las recomendaciones actuales del tratamiento.

Conclusiones. El nacimiento pretérmino es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad perinatal y representa el 75% de las muertes perinatales y 50% de las secuelas neurológicas atribuibles directamente a la prematuridad. La bacteriuria asintomática, la cistitis y la pielonefritis son una seria amenaza para el feto y la madre, situación que exige aplicar esquemas óptimos de tratamiento antimicrobiano, de no ser así los resultados serán no positivos tanto para la madre como para el producto.

Palabras clave

Parto pretérmino; nacimiento pretérmino; infección urinaria

Abstract

Introduction. Preterm delivery is the most important determinant of neonatal mortality in Mexico and the United States. Urinary tract infection is a common cause of preterm labor, preterm birth, as well as neonatal morbidity and mortality.

Objective. The objective of this study is to review the evidence in the medical literature and make recommendations to decrease the incidence of urinary tract infection in pregnant woman and, therefore, the risk of preterm birth.

Material and methods. A review of the most updated literature on the general aspects of preterm pregnancy and the implication of urinary tract infection in pregnancy and development was carried out, comparing the efficacy of different diagnostic and treatment protocols. Clinical studies were chosen from 2005-2020; which were identified from Medline, PubMed, Elsevier, Cochrane Lybrary databases (international bibliography) as well as from the College of Gynecology and Obstetrics of Mexico and the Medical journal of the Mexican Institute of Social Security National Bibliography.

Results. The direct relationship of urinary tract infection during pregnancy with preterm delivery, was verified, clinical variants were determined and current treatment recommendations were established.

Conclusions. Preterm birth is one of the most important causes of perinatal morbidity and mortality and represents 75% of perinatal deaths and 50% of neurological sequelae directly attributable to prematurity. Asymptomatic bacteriuria, cystitis and pyelonephritis are serious threat to the fetus and the mother, a



situation that requires optimal antimicrobial treatment regimens. otherwise the results will be non-positive for both the mother and the product.

Keywords

Preterm labor; preterm birth; urinary tract infections

Introducción

Definición de parto pretérmino

Se denomina recién nacido pretérmino al que nace entre las 20.1 y 36.6 semanas de gestación⁽¹⁾. El parto pretérmino se define como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación. La expresión amenaza de parto pretérmino se define como la actividad uterina asociada o no con modificaciones cervicales progresivas antes de las 37 semanas de gestación. Aunque la patogénesis del parto pretérmino no está debidamente establecida, se han identificado cuatro causas principales: inflamación, hemorragia decidual, sobre distensión uterina y activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal materno fetal. Existen varios factores que se han asociado con el riesgo de nacimiento pretérmino, entre los cuales se incluyen: parto pretérmino previo, embarazo múltiple, raza negra, bajo índice de masa corporal, control prenatal inadecuado, estrés personal o laboral, tabaquismo, anemia, infecciones del tracto urinario, infección cervicovaginal, alteraciones anatómicas del cuello uterino, entre otros^(2,3). El diagnóstico de parto pretérmino se basa en criterios clínicos: contracciones uterinas regulares demostradas clínicamente o, si es posible, en registros tococardiográficos (por lo menos 3 en 30 minutos) acompañados de dilatación cervical (>2 cm), borramiento del cérvix (>80%) o ambos. Menos de 10% de las mujeres con diagnóstico clínico de trabajo de parto pretérmino tendrá el nacimiento en los siguientes 7 días^(1,4,5,6).

La mayor parte de los síntomas que refieren las embarazadas con amenaza de parto pretérmino, son dolor en el hipogastrio de tipo menstrual, dolor lumbar sordo, sensación de pesantez en la pelvis, aumento de la secreción vaginal, sangrado transvaginal escaso, sensación inespecífica de contracciones uterinas^(3,4,7).

Factores de riesgo para el parto pretérmino

En el parto pretérmino espontáneo se han reportado diferentes factores de riesgo. En estudios tanto nacionales como europeos, se han demostrado que las diferencias sociales, baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, trastornos hipertensivos o las infecciones del



tracto urinario aumentan las posibilidades de un nacimiento pretérmino^(6,8,9). Los primeros estudios del papel de las infecciones urinarias en los nacimientos pretérmino demostraron una asociación entre bacteriuria asintomática en el embarazo temprano e incremento de las tasas de parto pretérmino. Diversos estudios han demostrado que la bacteriuria asintomática no tratada aumentó significativamente las tasas de bajo peso al nacer y parto pretérmino^(1,4,5). Un estudio realizado en Querétaro en el año 2005 demostró que la frecuencia de infección urinaria fue del 53% en mujeres con parto pretérmino^(6,10). En el 2006, Quiroga y colaboradores encontraron que hasta el 25% de las pacientes estudiadas, cursaron con infección urinaria asintomática, asociada al nacimiento pretérmino⁽¹¹⁾.

Los métodos para evaluar el riesgo de nacimiento pretérmino son múltiples en la actualidad. Del total de partos pretérmino, 40 a 50% son espontáneos, 20 a 30% debido a entidades varias, entre las cuales se reconoce la infección de vías urinarias como un factor de riesgo frecuente^(11,12). La asociación entre el tratamiento de las infecciones urinarias en el embarazo y la prevención de parto pretérmino puede estar relacionada con la prevención de la progresión de infecciones subclínicas a pielonefritis^(4,11,13).

Epidemiología del parto pretérmino

Se estima que cada año en todo el mundo, se registran 13 millones de nacimientos pretérmino⁽¹⁴⁾. El nacimiento de un niño prematuro implica un gasto elevado para las familias y los sistemas de salud por las posibilidades de discapacidad visual, auditiva y problemas de aprendizaje^(14,15). La tasa de nacimientos prematuros, según la OMS, va de 5 a 18%. El índice de nacimientos pretérmino se incrementó en más de 20% entre 1990 y 2006. Pocos países son capaces de proporcionar datos fiables de la prevalencia del nacimiento pretérmino nacional. Se estima que la tasa mundial de nacimientos pretérmino es de alrededor del 11%. De estos nacimientos, 84% fueron a las 32 a 36 semanas de gestación, 10% entre las semanas 28 a 32%, sólo 5% ocurrieron en menos de 28 semanas de gestación^(4,16). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tasa de parto pretérmino de México en el 2010 fue de 8.6% del total de nacimientos⁽⁴⁾.

Desde hace varios años se vienen analizando los factores asociados con el parto pretérmino y realmente no han existido cambios en su incidencia, como se observó en un estudio efectuado en 2001-2002 en un hospital de segundo nivel del IMSS, donde el factor asociado más frecuente fue la infección de vías urinarias. Las estrategias establecidas por los organismos nacionales o internacionales para prevenir el parto pretérmino aún no han dado los resultados esperados, en México sigue siendo problema de salud pública^(1,4). En el estudio



publicado en el 2014 por Minguet Romero y colaboradores, sobre la incidencia del parto pretérmino a nivel nacional, Hidalgo registró el lugar número 12, con 5.9% del total de nacimientos, con cifras de 2302 nacidos pretérmino de los 39,318 nacidos vivos^(4,5,16).

Repercusiones del parto pretérmino

El parto pretérmino es un grave problema de salud pública con consecuencias económicas, sociales, demográficas y de la salud para la familia, la sociedad, las instituciones y los gobiernos⁽¹³⁾. El parto pretérmino es un factor que favorece la desigualdad entre los individuos al ensanchar la brecha entre los diversos estratos socioeconómicos^(4,14). El parto prematuro se considera, esencialmente, un mal social, de ahí que los países pobres tengan cifras de incidencia superiores al 20%, llegando incluso hasta el 40%⁽¹⁷⁾. El nacimiento de un niño prematuro lleva implícita una repercusión importante en las familias y elevado costo monetario para los sistemas de salud^(1,8). Los nacidos prematuramente tienen mayor riesgo de mortalidad y morbilidad durante la infancia, sobre todo durante el primer año de vida. Según la OMS, el 84% de los nacimientos pretérmino se asocian con una tasa alta de secuelas físicas, neurológicas y de aprendizaje^(4,15,16). Lo anterior se debe a que entre las múltiples complicaciones del niño prematuro esta la hemorragia intracraneal, lo cual puede producir un daño neurológico a largo plazo, tales como enfermedad cardiovascular congénita, dilatación de cisuras, apnea, succión deficiente y vómito, con una mortalidad de hasta 12% en el primer año de vida⁽¹⁾. En países en vías de desarrollo solo se alcanza el 10% de supervivencia de los neonatos pretérmino. En México estas cifras son similares, a pesar de la incorporación de nuevas tecnologías a las unidades de cuidados intensivos neonatales, tales como el uso de líquido surfactante, entre otros. En México está reportado que más de 40% de los menores de 5 años tienen ceguera secundaria a retinopatía del prematuro⁽¹⁾. El neonato prematuro es vulnerable a las complicaciones que lo pondrán en desventaja por múltiples complicaciones médicas, tales como alteraciones del desarrollo neurológico, parálisis cerebral, convulsiones, ceguera, sordera, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, entre otras. En México, hasta 40% de los niños nacidos prematuros, requieren atenciones especializadas a corto, mediano y largo plazo por las secuelas que la prematuridad conlleva^(4,15).

En México, en el año 2011, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se registraron 2,568,287 nacidos vivos. De acuerdo con la OMS, la tasa de parto pretérmino en México es de 8.6 % de los nacidos vivos, lo cual, para las cifras del 2011, correspondería a 222,421 nacidos vivos antes de las 37 semanas de gestación⁽⁴⁾. La tasa de nacimientos prematuros en 184 países afiliados a la OMS va de 5 a 18%, por eso la OMS



estableció que deberá reducirse la tasa de mortalidad neonatal por parto prematuro en 50% en el periodo 2010-2025, lo que evitaría que 550,000 prematuros mueran cada año para el 2025⁽²⁾. En el año 2012 el costo por día de atención médica en una unidad de cuidados intensivos neonatales, en el segundo y tercer nivel de atención, fue de 34,528 pesos. Si todos los recién nacidos pretérmino ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales y su estancia promedio fuera de al menos 5 días, los días paciente serían 156,145 y el costo 5,391,374,560 pesos⁽⁴⁾. En México, la tasa de mortalidad perinatal ha disminuido en los últimos 20 años, sin embargo, existen regiones marginadas con elevada morbilidad y mortalidad infantil⁽¹⁾.

Si durante la vigilancia del embarazo se aplica la estrategia con un enfoque de intervención temprana para identificar los factores de riesgo causales de parto pretérmino y establecer medidas oportunas para su prevención, la evidencia científica sugiere que podría disminuirse el nacimiento pretérmino hasta en un 45%⁽⁴⁾. Se considera un control prenatal adecuado cuando las pacientes reciben al menos, cinco consultas prenatales, con excepción de las pacientes con múltiples factores de riesgo, en quienes el seguimiento debe realizarse de manera estrecha. En múltiples estudios, ser madre antes de los 20 años y recibir un control prenatal deficiente, se asocia con mayor frecuencia de nacimiento pretérmino espontáneo. La atención prenatal permite educar a las mujeres acerca de los cuidados generales de su salud durante el embarazo y cómo identificar de manera temprana los factores de riesgo para presentar algunas enfermedades que condicionarán un nacimiento pretérmino^(13,14).

Los retos actuales en el tema de salud nos orientan a la necesidad del cuidado perinatal estrecho, mediante la protección, prevención, atención e intervenciones efectivas en las diferentes etapas del embarazo con la finalidad de disminuir la mortalidad perinatal^(5,15,18).

Infección de vías urinarias como factor de riesgo de parto pretérmino

La infección de las vías urinarias es causada por microorganismos que afectan el aparato urinario (riñón, uréteres, vejiga o uretra) y con ello se sobrepasa la capacidad de defensa del individuo. La incidencia de infección de la vía urinaria en mujeres embarazadas es un poco más alta que en la población no embarazada, sus repercusiones materno – fetales suelen ser graves. El riesgo de evolución a pielonefritis es 40% mayor. Se ha asociado además a mayor incidencia de preeclampsia, nacimiento pretérmino y bajo peso al nacer^(15,20).

Definición de infección del tracto urinario



- Bacteriuria asintomática: Es la colonización persistente del tracto urinario por un número significativo de bacterias, en mujeres asintomáticas.

- Cistitis aguda: Se define como la presencia de síntomas, tales como disuria, urgencia y frecuencia miccional, nicturia, hematuria, dolor supra púbico sin evidencia de enfermedad sistémica

Pielonefritis: Bacteriuria significativa en presencia de enfermedad sistémica, que puede incluir fiebre, dolor intenso en la fosa renal, náusea, vómito, síndrome febril y taquicardia fetal^(5,15,19).

Etiología y fisiopatología de la infección urinaria en la paciente embarazada

El embarazo causa numerosos cambios en el cuerpo de la mujer, los cuales aumentan la probabilidad de una infección del tracto urinario, múltiples cambios hormonales y mecánicos promueven la estasis urinaria y el reflujo vesicoureteral. Estos cambios, junto con una uretra corta (3 a 4 cm), además de la dificultad para una adecuada higiene durante el embarazo, aunado a la distensión pélvica, hace todo ello, a la infección del tracto urinario, un fenómeno muy común durante el embarazo^(15,20,21).

Los trastornos que aumentan el riesgo de desarrollar infección urinaria son:

- Aumento del volumen vesical aunado a una disminución del tono del detrusor
- La progesterona puede causar dilatación ureteral debido a la relajación del músculo liso, y, además, el útero grávido puede comprimir el uréter, causando hidronefrosis, predominantemente del lado derecho (el izquierdo está protegido por el colon sigmoides)

- En el embarazo., el riñón excreta más glucosa, lo que contribuye al crecimiento bacteriano

- El embarazo altera la respuesta inmune, y estos cambios pueden conferir un incremento de riesgo en estas infecciones

- La uretra femenina es corta, lo que implica una alta posibilidad de que asciendan bacterias a la vejiga.

- Existe una asociación directa entre la frecuencia coital y el desarrollo de infecciones del tracto urinario^(5,10,15,19,22).

En muchas infecciones hay una fase inicial, en la cual el patógeno se adhiere a un lugar particular en el hospedero. Esta adhesión temprana ayuda al patógeno a competir con la propia microflora del hospedero, así como a superar otros factores que pueden inhibir el establecimiento del patógeno. Estas estructuras que se encuentran en la superficie bacteriana



y son responsables de promover la adhesión, se denominan adhesinas. Diversas sustancias extracelulares, pili, flagelos y ADN extracelular, son capaces de formar un andamio de biopelícula que podría albergar una comunidad bacteriana multicelular, protegiendo a los patógenos de antimicrobianos, alterar la respuesta inmune y otras agresiones al huésped, lo que le permiten persistir y causar infecciones recurrentes^(14,19).

En el año 1962, Edward Kass describió que la bacteriuria asintomática se asocia a resultados adversos tanto maternos (pielonefritis, cistitis), como fetales (parto pretérmino, óbito fetal, bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal^(14,19)). Otros estudios han descrito tasas del 28% de pielonefritis, y 12.8% de parto pretérmino. Otras asociaciones, como preeclampsia, anemia y corioamnioítis, endometritis, también han sido descritas, todo es mediado por un aumento del estado inflamatorio debido al daño de la membrana celular, causado por endotoxinas^(13,19).

Epidemiología de la infección urinaria

Cada año en el mundo, 150 millones de personas sufren de infecciones del tracto urinario, las cuales pueden resultar en infección vesical en el tracto urinario inferior (cistitis) o en una infección renal del tracto superior (pielonefritis). Las características típicas de infección del tracto urinario incluyen urgencia, frecuencia miccional y disuria. Este trastorno constituye una importante carga para la salud pública, y afecta la calidad de vida de los individuos^(5,19).

Etiología de las infecciones urinarias

La mayoría de las infecciones del tracto urinario son causadas por bacterias. *Escherichia coli* es la causa más común de infección del tracto urinario, siendo esta responsable hasta en el 72% de los casos^(6,12,20). El siguiente patógeno en frecuencia es *Proteus mirabilis*, con 4.4%. Otras especies comúnmente aisladas son *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococos* y *Pseudomonas*. Algunas causas raras de infección se deben a *Chlamydia* y *Cándida albicans*, ambas muy comunes en mujeres embarazadas^(5,19,22).

Diagnóstico de la infección urinaria

Cuando se sospecha una infección del tracto urinario, el primer estudio consiste en realizar una tira reactiva para detectar la presencia de nitritos y esterasa leucocitaria. Más de 70 publicaciones muestran que la sensibilidad de ambas determinaciones para ambas es



variable, nitritos 45%-60%; esterasa leucocitaria 17 al 93%. La detección de 10 o más leucocitos por milímetro cúbico en orina fresca (piuria) puede asociarse con infección del tracto urinario. Para minimizar la contaminación de la muestra muchos clínicos optan por la recolección de la parte media de la micción, siendo éste, un método mejor aceptado que la aspiración supra púbica vesical y el sondaje simple. El cultivo urinario puede mostrar la concentración de bacteriuria, identificar al patógeno responsable y su sensibilidad a los antibióticos. Tiene una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar bacteriuria significativa. No se recomienda su uso de rutina en las pacientes embarazadas, a menos que tengan infecciones recurrentes. La infección del tracto urinario es diagnosticada cuando se aíslan más de 100 mil unidades formadoras de colonias por mililitro, de una sola especie de bacteria de siembra directa de muestra urinaria. En infecciones del tracto urinario no complicadas no se solicitan las pruebas de imagen (ecografía renal) de rutina, pero en pacientes en las cuales se sospeche anomalía anatómica, o en infección del tracto urinario de repetición en embarazadas deben considerarse. Si se diagnostica una anomalía uterina (útero didelfo), el tracto urinario superior debe ser revisado para descartar anomalías existentes. La presencia de *Streptococcus del grupo B* o cocos gram positivos en la orina, sugiere una alta colonización vaginal, lo que deberá considerarse al recomendar profilaxis antibiótica durante el parto, para prevenir la sepsis neonatal⁽¹⁹⁾.

Tratamiento de la infección urinaria en el embarazo

Los antibióticos orales son el tratamiento de elección para la bacteriuria asintomática y la cistitis. El tratamiento recomendado para la pielonefritis es el ingreso hospitalario y la administración del antimicrobiano intravenoso. La profilaxis con antimicrobianos está indicada en algunos casos. Las pacientes tratadas con tres o más episodios de cistitis o episodios de pielonefritis durante el embarazo pueden continuar con una profilaxis diaria del antimicrobiano hasta el final del embarazo. El tratamiento generalmente se inicia de manera empírica antes de tener los resultados específicos del urocultivo. No es posible establecer un régimen específico de tratamiento durante el embarazo, pero los esquemas recomendados para el tratamiento oral se resumen de la siguiente manera^(15,23)

- Nitrofurantoína 100 mg oral cada 8 horas por 5 a 7 días
- Amoxicilina 875 mg cada 12 horas (o 500 mg cada 8 horas) por 5 a 7 días
- Amoxicilina /clavulanato (875/125 mg) cada 12 horas por 5 a 7 días
- Cefalexina 500 mg cada 6 horas por 5 a 7 días
- Fosfomicina 3g oral como dosis única diluido en 120 ml de agua.



En el embarazo se incrementa la tasa de filtración glomerular, aumentando la excreción renal de la medicación, lo que produce biodisponibilidad disminuida que empeora por un aumento del volumen plasmático. Esto puede afectar a betalactámicos, penicilinas y cefalosporinas. Se aconseja evitar trimetoprima durante el primer trimestre, por ser antagonista del ácido fólico. Los aminoglucósidos también deben restringirse, por su toxicidad auditiva y vestibular en los niños. Otros fármacos que evitar son las tetraciclinas por sus efectos adversos a nivel óseo, además de las fluoroquinolonas ya que afectan cartílagos de crecimiento. Debe evitarse el uso de nitrofurantoína cerca del nacimiento pues puede provocar anemia hemolítica en el feto o el neonato, como una consecuencia de los sistemas enzimáticos deficientes del eritrocito. En algunas pacientes, el uso de nitrofurantoína se ha relacionado con defectos cardíacos al nacimiento cuando se ha usado en el primer trimestre. Se ha establecido una mayor seguridad de uso durante el segundo trimestre, incluso en esquema de profilaxis^(4,6). La bacteriuria asintomática afecta de 2% a 20% de las embarazadas. La administración de antibióticos a estas mujeres disminuye 75% la tasa de pielonefritis, La misma revisión Cochrane ha concluido que su tratamiento oportuno podría prevenir el parto pretérmino y el crecimiento intrauterino restringido. Está indicado y estipulado realizar un cribado rutinario al inicio de la gestación, y de forma periódica. Este cribado se realizaría con cultivo de la parte media de la micción y nunca con tiras reactivas.

El tratamiento en la cistitis recurrente puede indicarse en una profilaxis de una dosis diaria por el resto del embarazo, como puede ser nitrofurantoína 100 mg diarios, cefalexina 500 mg diarios por la noche, sin embargo, aún se requiere mayor investigación al respecto por el desarrollo de altas tasas de resistencia bacteriana al usar estos esquemas⁽¹⁵⁾. En la revisión Cochrane del 2015, se evaluaron los efectos de la profilaxis con una dosis diaria de nitrofurantoína y un seguimiento estrecho para pacientes con bacteriuria asintomática y cistitis recurrente. La incidencia de bacteriuria asintomática subsecuente se redujo de manera significativa en mujeres que recibieron el tratamiento, sin embargo, establecen que los resultados no son concluyentes y requiere de mayores ensayos controlados aleatorios para comprobar la efectividad de intervenciones potencialmente efectivas para prevenir las infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas⁽²⁹⁾.

El tratamiento de la pielonefritis consiste en el ingreso hospitalario para la administración de antimicrobianos intravenosos y egresar hasta que la paciente cumpla al menos 48 horas afebril. Los medicamentos más recomendables son los de amplio espectro, como la ceftriaxona y en algunos casos severos, carbapenem o imipenem. Los líquidos intravenosos deben administrarse cuidadosamente, pues a pesar de que las pacientes que



cursan con pielonefritis están deshidratadas (generalmente por vómito), no debemos olvidar que los cambios fisiológicos del embarazo (aumento del volumen intravascular), las predisponen a edema agudo pulmonar y síndrome de estrés respiratorio. La fiebre debe ser manejada con antipiréticos, de preferencia paracetamol, así como control de la náusea con antieméticos. Si la fiebre persiste más allá de 24 horas, debe repetirse el urocultivo y solicitar ultrasonido renal. En caso de desencadenarse parto pretérmino, deben usarse tocolíticos, excepto en aquellas pacientes con datos francos de sepsis. Los antibióticos deben seleccionarse de acuerdo con los resultados de los urocultivos, sin embargo, frecuentemente se inician de manera empírica bajo el conocimiento de los microorganismos causales con mayor frecuencia, considerando además la resistencia que cada fármaco ha registrado en diversos estudios de la literatura mundial, por ejemplo, la ampicilina ha mostrado resistencia de 28-39%, trimetoprim con sulfametoxazol del 31%, y las cefalosporinas de primera generación hasta del 19%⁽¹⁵⁾.

Al evaluar el antibiograma de los tres uropatógenos más frecuentes, se observan diferentes porcentajes de resistencia y sensibilidad. En relación con *Escherichia coli* se observa frecuentemente resistencia a ampicilina, trimetoprima con sulfametoxazol y ciprofloxacino. Los antibióticos en los cuales se ha observado mayor sensibilidad han sido ceftazidima, cefuroxima, claritromicina, meropenem y nitrofurantoína. En cuanto a *Enterococcus sp*, la mayor parte de los antibióticos mostró buena sensibilidad: amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, ampicilina con sulbactam, eritromicina, estreptomina, nitrofurantoína, penicilina y vancomicina. Algunas otras pruebas han mostrado alta resistencia a cefalexina, cefotaxima, daptomicina, así como trimetoprima con sulfametoxazol⁽²²⁾.

El tratamiento de primera línea en pacientes embarazadas con infección de la vía urinaria habitualmente consiste en nitrofurantoína, cefalexina, amoxicilina con ácido clavulánico, trimetoprima con sulfametoxazol. En el estudio de Quiros y colaboradores⁽²²⁾ se registraron 1455 pacientes que tuvieron infección de la vía urinaria con urocultivo positivo principalmente a *Escherichia coli*, con alta resistencia a ampicilina (60.8%), ciprofloxacino (34.7%) y norfloxacino (34.7%), así como sensibilidad a la amikacina, nitrofurantoína y cefuroxima. Se registraron además 11.8% de las pacientes con alta resistencia a cefalosporinas. En este estudio los tres microorganismos más frecuentes mostraron sensibilidad a nitrofurantoína y el resto de los antibióticos reportó diversos grados de resistencia a los agentes uropatógenos⁽²²⁾.

Rizvi y su grupo, reportaron en las pacientes con bacteriuria asintomática cepas de *Escherichia coli* BLEE (beta lactamasa de espectro extendido) en 47% de ellas, lo cual ha



llamado la atención pues se relaciona con la mala prescripción de antibióticos, pues se genera resistencia a diversos antimicrobianos⁽⁸⁾. En otros reportes, como la investigación de Ferreira y sus colaboradores, donde se destaca la alta resistencia a la ampicilina, ampicilina – sulbactam, trimetoprima con sulfametoxazol y cefalotina. De acuerdo con sus reportes, nitrofurantoína y meropenem muestran elevada actividad en los uropatógenos. En contraste con Casas y su grupo, demostraron que todos los tipos de *Enterococcus sp* muestran sensibilidad a la nitrofurantoína⁽⁸⁾. Acosta y colaboradores encontraron una elevada resistencia del 42% a ampicilina y hasta un 38.4 % de resistencia a ciprofloxacino⁽⁹⁾. En el 2012, Murillo y colaboradores encontraron elevada resistencia a trimetoprima con sulfametoxazol, de hasta 73.5%, lo que se adjudica a la indicación indiscriminada de este antibiótico⁽²⁵⁾.

A pesar de las limitaciones que los estudios clínicos muestran, se aporta información de las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes, así como el grado de sensibilidad y resistencia de los patógenos más frecuentes. En diversos estudios se ha establecido que la ampicilina debe descartarse como tratamiento inicial debido a la alta tasa de resistencia que presentan los agentes patógenos más frecuentes^(6,15,22).

En toda mujer embarazada con historia clínica sugestiva de infección aguda del tracto urinario, debe realizarse un cultivo e iniciar tratamiento antibiótico empírico hasta que los resultados sean reportados. El esquema terapéutico debe prolongarse entre 7 y 10 días, y se requiere repetir el cultivo para comprobar la eficacia de éste. Esquemas cortos pueden llevar a un tratamiento ineficiente, y la pronta evolución a pielonefritis. La incidencia de pielonefritis es de 2%, con 23% de mujeres presentando recurrencias durante el embarazo. En casos de pielonefritis es necesaria la monitorización rigurosa de la madre y el feto, así como ingreso hospitalario y antibioticoterapia endovenosa. La utilización de dosis bajas de nitrofurantoína profiláctica de infección del tracto urinario recurrente no ha mostrado efectos adversos perinatales^(5,15,19).

Pronóstico de la infección urinaria en el embarazo

La bacteriuria sin tratamiento durante el embarazo está asociada con múltiples riesgos tanto para el feto como para la madre, incluyendo pielonefritis, nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer, así como mortalidad perinatal aumentada. De manera general, las pacientes embarazadas se consideran inmunocomprometidas, por todos los cambios asociados con el embarazo, todos ellos aumentan el riesgo de complicaciones infecciosas serias, aun en pacientes embarazadas sanas^(13,19). En el estudio realizado por Mazor y colaboradores, se valoró la relación entre las infecciones urinarias durante el embarazo y el resultado perinatal,



donde encontraron que ésta se relaciona directamente con el nacimiento pretérmino, pero no se asocia directamente con mayores tasas de mortalidad en comparación con los neonatos pretérmino cuyas madres no cursaron con infección del tracto urinario⁽²⁶⁾.

Otro estudio realizado por Dom y colaboradores en el 2008, analizó la asociación entre la exposición prenatal a las infecciones maternas y el riesgo posterior de epilepsia en la infancia, los resultados mostraron que los niños que estuvieron expuestos a cistitis materna, pielonefritis o infección vaginal, tuvieron mayor riesgo de epilepsia solo en el primer año de vida⁽²⁷⁾. Ling y colaboradores, en el 2018, analizaron la relación entre la infección del tracto urinario y el desarrollo de preeclampsia, existiendo previamente debate respecto al tema, pues se cree que la infección urinaria juega un papel importante en la inflamación sistémica. Dicho estudio sugirió un aumento de riesgo para desarrollar preeclampsia en pacientes con infección del tracto urinario, de hasta 1.31 veces mayor, dado que en el embarazo la infección urinaria es una de las infecciones maternas más comunes, que potencialmente puede conducir a la activación de la respuesta inflamatoria sistémica y a la lesión endotelial, lo cual lleva a hipoxia placentaria aterosclerosis uteroplacentaria y desarrollo eventual de preeclampsia, de ahí la importancia en la detección y tratamiento oportunos⁽²⁸⁾. La adecuada atención en las pacientes embarazadas con estas afecciones puede minimizar los desenlaces desfavorables, aunque eso no aplica en todos los casos⁽¹⁰⁾.

Objetivo

a) Objetivo general.

- Establecer las recomendaciones sustentadas en evidencias científicas de los factores de riesgo, predicción, prevención, tratamiento y complicaciones de la amenaza de parto pretérmino relacionada con la infección del tracto urinario

b) Objetivos específicos

- Presentar las estrategias que permitan prevenir las infecciones urinarias que actúan como factor significativo de riesgo del nacimiento pretérmino
- Disminuir la morbilidad y mortalidad del feto y del recién nacido, hijo de madre con parto pretérmino secundario a infección del tracto urinario, al iniciar un tratamiento acertado y oportuno y, por lo tanto, disminuir las secuelas a mediano y largo plazo del recién nacido prematuro.

Planteamiento del problema



El parto pretérmino es un gran problema de salud pública con consecuencias económicas y sociales a nivel mundial. En la actualidad, a pesar de todos los esfuerzos realizados para disminuir la incidencia de parto pretérmino, éste sigue siendo un problema de salud severo, pues es responsable del 75% de la mortalidad neonatal y 50% de las secuelas neurológicas que ello implica. Los partos pretérmino-espontáneos que representan el 65-85%, se asocian fuertemente con algún proceso infeccioso. El mecanismo más frecuente de infección intrauterina es el ascenso de microorganismos por la contaminación de infección de vías urinarias y/o vaginales⁽⁴⁾.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta

¿Cuáles son las mejores estrategias en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección del tracto urinario para evitar el parto pretérmino?

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura más actualizada sobre los aspectos generales del embarazo pretérmino y la implicación de la infección del tracto urinario en el embarazo y su desarrollo, comparando la eficacia de los diferentes protocolos de diagnóstico y tratamiento que reportan los estudios más recientes. Se eligieron estudios clínicos desde el 2005 al 2020, los cuales se identificaron a partir de las bases de datos Medline, PubMed, Elsevier, Cochrane Lybrary (bibliografía internacional) así como del Colegio de Ginecología y Obstetricia de México y la revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (bibliografía nacional). Se utilizó el siguiente algoritmo para la búsqueda bibliográfica, en resumen, o en palabras de texto completo (parto pretérmino, infección del tracto urinario en el embarazo, bacteriuria, cistitis, pielonefritis). Los estudios recuperados fueron seleccionados por 4 revisores y se verificaron todos los datos extraídos. Los criterios de inclusión fueron estudios clínicos que investigaron la relación entre la infección del tracto urinario durante el embarazo (en sus diferentes presentaciones clínicas) y el nacimiento pretérmino, uso de criterios de diagnóstico durante el embarazo, así como el tratamiento de dicha patología. Se excluyeron los estudios de investigación que describían otras causas de nacimiento pretérmino, los artículos con más de 15 años de publicación, así como aquellos en los cuales la extracción del conjunto de datos originales no era posible. Los datos obtenidos de los diferentes estudios fueron: información general, detalles del autor, año de publicación, elementos básicos del estudio, hallazgos principales, resultados estadísticos y epidemiológicos, así como sus conclusiones.



Discusión

Las infecciones de la vía urinaria representan la alteración más frecuente durante el embarazo, con importante repercusión en la salud materna y en la evolución del embarazo. La prevalencia de la infección de la vía urinaria se reporta desde un 7 a un 21.7%, pero se conoce que existe un subregistro de las pacientes que cursan con bacteriuria asintomática. Diversos estudios señalan el aislamiento de *E. coli* como principal enterobacteria en los urocultivos de mujeres embarazadas, sin embargo, los microorganismos varían de una región a otra. Los microorganismos llegan al conducto urinario por vía hematógena y vía ascendente, ésta última representa la más común en mujeres embarazadas y es responsable del 95% de las infecciones urinarias, principalmente por *Escherichia coli*, hasta en el 80% de los casos⁽²²⁾.

La bacteriuria asintomática, la cistitis y la pielonefritis son una seria amenaza para el feto y la madre, situación que exige aplicar esquemas óptimos de tratamiento antimicrobiano adecuados y eficaces⁽⁶⁾.

Entre las características de todos los estudios descritos, se encontró una mayor proporción de nacimiento pretérmino en aquellas pacientes con control prenatal irregular o nulo, lo cual es comprensible, pues la frecuencia y calidad del control prenatal permite hacer una evaluación integral de la salud materna y fetal, que puede contribuir a la detección de factores que incrementan el riesgo de complicaciones durante el embarazo y la prescripción de tratamientos adecuados y oportunos cuando la infección del tracto urinario se presenta⁽²⁾. Para disminuir la frecuencia de parto pretérmino es necesario estandarizar las estrategias y líneas de acción en la atención primaria y secundaria de atención médica.

Estas líneas de acción deben enfocarse hacia la prevención del parto pretérmino, ubicando a la paciente embarazada con sus factores de riesgo, entre los que destacan, los factores infecciosos, tal como las infecciones genitourinarias. Las estrategias para abordar el problema de la prematuridad tienen dos vertientes: la prevención del parto pretérmino y el cuidado perinatal para disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal.

Conclusiones

La elevada frecuencia de recién nacidos prematuros en las unidades médicas, continúa siendo un problema de salud pública trascendental, con repercusiones económicas, sociales y familiares. Es necesario contar con estimaciones de la incidencia de la prematuridad a nivel



nacional, y analizar las causas que condicionan el parto prematuro para mejorar el acceso a una atención obstétrica eficaz por medio de estrategias y líneas de acción precisas que evitarían resultados negativos.

Con todo lo aquí descrito, se reafirma que el control prenatal es decisivo en la detección temprana de la infección del tracto urinario, pues solo así se permite un adecuado diagnóstico y tratamiento oportunos, de lo contrario los resultados serían no positivos.

La calidad de la vigilancia del embarazo es un área crítica de oportunidad para realizar intervenciones eficaces para reducir la mortalidad y discapacidad del niño prematuro, mejorando la calidad de la atención en todas las unidades médicas e implantar intervenciones basadas en la evidencia, reforzando la educación a las pacientes para la identificación de los factores de riesgo para esta complicación obstétrica. En la prevención del parto pretérmino es necesario reforzar la consejería anticonceptiva en las adolescentes, espaciar los nacimientos, reforzar la detección y tratamiento de las infecciones genitourinarias, esto último evitaría resultados negativos.

Referencias

1. Minguet Romero R, Cruz Cruz PR. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecología y Obstetricia de México* 2014;82(7):465-471.
2. Morgan Ortiz F, Cinco Sánchez A, Douriet Marin F. Factores sociodemográficos y obstétricos asociados con nacimiento pretérmino. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2010;78(2):103-109.
3. Tsonis O, Gkrozou, Harrison E et al. Female genital tract microbiota affect the risk of preterm birth. What do we know so far? A review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 245:168-171.
4. Celis González C, Díaz Barriga D, Gomezpedroso Rea J. *Guías de Práctica Clínica* 2015. Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia, A.C. 251-291.
5. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M. Infecciones urinarias durante el embarazo: conceptos actuales en un problema común multifacético. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(4):448-453.
6. Acosta Terriquez JE, Ramos Martínez MA, Zamora Aguilar L. Prevalencia de infección de vías urinarias en pacientes hospitalizadas con amenaza de parto pretérmino. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2014;82(1):737-743.



7. Pérez Molina J, Panduro Balón G, Quezada López C. Factores maternos asociados con nacimiento pretérmino espontáneo versus pretérmino nacido por cesárea. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(10): 607-612.
8. Oviedo Cruz H, Lira Plascencia J, Nakashimada A, Grosso Espinoza J. Causas de nacimiento pretérmino entre madres adolescentes. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75(1):17-23.
9. Mora Cancino A, Hernández Valencia M. Embarazo en la adolescencia. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(5):294-301.
10. Acosta Varela M, Cárdenas Ayala V. El embarazo en adolescentes. *Rev Med Inst Seguro Soc*. 2012;50(4):371-374.
11. De la Luna y Olsen E, Carranza Sánchez B, Vencés-Aviles M. Parto pretérmino: eficacia y seguridad con tres esquemas de tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(7):440-448.
12. Huertas Tacchino E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2018;64(3):399-404.
13. Tsonis O, Gkrozou, Harrison E et al. Female genital tract microbiota affect the risk of preterm birth. What do we know so far? A review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 245:168-171.
14. Osorno CL, Rupay AGE, Rodriguez CJ. Factores maternos relacionados con prematuridad. *Ginecol Obstet* 2008; 76:526-536.
15. Raisa O Platte MD, Edward David Kim, MD. Infecciones Urinarias en el embarazo. *Medscape* Octubre 08, 2019. <http://espanol.medscape.com/article/452604>
16. Feldman F, Rocouso J, Paller L. Evaluación de las complicaciones del embarazo en adolescentes: estudio de cohorte en Uruguay. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2019; 87(11):709-717.
17. Villanueva Egan LA, Contreras Gutiérrez AK, Pichardo Cuevas M y cols. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:542-548.
18. García Cavazos RJ. La salud materna y perinatal en México. *Ginecología y Obstetricia de México*. Septiembre 2016;84(9):1-5.
19. Examen Clínico. Infecciones del tracto urinario en Obstetricia y Ginecología. *Medscape*-3 abril de 2018. <http://espanol.medscape.com/verarticulo /5902552>
20. Calderón Guillén J, Vega Malagón G, Velázquez Tlapanco J y cols. Factores de riesgo materno para parto pretérmino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43:339-342.



21. Quiroga – Feutchter G, Robles Torres RE, Ruelas Moran A. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007; 45:169-172
22. Quiros del Castillo AL, Apolaya Segura M. Prevalencia de infección de la vía urinaria y perfil microbiológico en mujeres que finalizaron el embarazo en una clínica privada de Lima, Perú. Ginecología y Obstetricia de México. 2018;86(10):634-639.
23. Glaser AP, Schaeffer AJ, Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin North Am. 2015;42(4):547-560.
24. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P et al. Intervenciones para prevenir la infección recurrente del tracto urinario durante el embarazo. Cochrane Database Syst Rev. 2015 (7) ISSN 1469-493X
25. Murillo Llanes J, Varon J, Velarde Félix JS y cols. Antimicrobial resistance of Escherichia coli in México; how serious is the problem? J Infect Dev Ctries 2012;6:126-131.
26. Mazor Dray E., Levy A, Schlaeffer F et al. Infección del tracto urinario materno. ¿se asocia independientemente con un resultado adverso del embarazo? J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22 (2):1476-1482.
27. Dom Y, Vestergaard M, Christensen J et al. Exposición prenatal a infecciones maternas y epilepsia en la infancia: un estudio de cohorte poblacional. Pediatrics, 2008; 121 (5), ISSN 1098-4275.
28. Ling Yan, Yu Jin. Hongdong Hang et al. La asociación entre infección del tracto urinario durante el embarazo y preeclampsia. Medicine. 2018 sept. 97;(36) e12192.
29. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P et al. Intervenciones para prevenir la infección recurrente del tracto urinario durante el embarazo. Cochrane Database Syst Rev. 2015 (7) ISSN 1469-493X
30. Glaser AP, Schaeffer AJ, Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin North Am. 2015;42(4):547-560.



REVISIÓN

Tendencia de los Defectos de Tubo Neural en el Estado de Hidalgo México del 2013-2018

Trend of Neural Tube Defects in Hidalgo Mexico from 2013-2018

Ahtziri García Camacho¹, Juan Francisco Martínez Campos², Eliseo Bernal Vázquez³, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma⁴, Víctor Manuel Muñoz Pérez⁵

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

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

³ Maestría en Salud Pública [ICSA-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud- Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca Hidalgo, México.

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

⁵ Departamento de Medicina [ICSA-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud- Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca Hidalgo, México.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanpancho60@hotmail.com (Juan Francisco Martínez Campos).

Recibido el 22 de mayo de 2020; aceptado el 2 de septiembre de 2020.

Cómo citar este artículo:

García Camacho A, Martínez Campos JF, Bernal Vázquez E, Ruvalcaba Ledezma JC, Muñoz Pérez VM. Tendencia de los Defectos de Tubo Neural en el Estado de Hidalgo México del 2013-2018. JONNPR. 2020;5(11):1444-63. DOI: 10.19230/jonnpr.3782

How to cite this paper:

García Camacho A, Martínez Campos JF, Bernal Vázquez E, Ruvalcaba Ledezma JC, Muñoz Pérez VM. Trend of Neural Tube Defects in Hidalgo Mexico from 2013-2018. JONNPR. 2020;5(11):1444-63. DOI: 10.19230/jonnpr.3782



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. los Defectos de Tubo Neural (DTN) son defectos congénitos del sistema nervioso central resultado del cierre inadecuado en alguna zona del tubo neural, siendo los más frecuentes Anencefalia y Espina Bífida en sus diferentes variantes. En Latinoamérica y México se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil.



Material y Métodos. Análisis de series de tiempo de casos y defunciones de DTN en Hidalgo del 2013-2018 generado a partir de la base de datos de la Dirección General de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales proporcionada por la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, se incluyeron 187 casos con DTN que nacieron y radican en el Estado. Se calcularon las tasas de mortalidad infantil específicas por DTN con el objetivo de identificar probables factores que incidan o incrementen dichas tendencias.

Resultados. la incidencia de DTN fue de 58.7 en el periodo estudiado, la Anencefalia es el más incidente 45% (84), seguido del Mielomeningocele 33% (62) el cual muestra una incidencia creciente. El 84% de la población estaba afiliada al Seguro Popular. Solo el 7.5% (14) de las madres de los casos consumieron ácido fólico tres meses previos al embarazo y el 55% (103) acudieron a 3 consultas prenatales o menos.

Conclusiones. Los DTN requieren de estudio y vigilancia permanente pues representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia que afecta a los individuos que los padecen, sus familias, la sociedad y el sistema de salud, con esto se evitarían resultados negativos.

Palabras clave

Mortalidad Infantil; Defectos de Tubo Neural; Hidalgo

Abstract

Introduction. Neural Tube Defects (DTN) are congenital defects of the central nervous system resulting from an inadequate closure in some area of the neural tube, the most frequent being Anencephaly and Spina Bífida in their different variants. In Latin America and Mexico, they are among the main causes of infant morbidity and mortality.

Material and Methods. Analysis of time series of cases and deaths of DTN in Hidalgo from 2013-2018 generated from the database of the General Directorate of Epidemiological Surveillance of Neural Tube and Craniofacial Defects directly by the Ministry of Health of the State of Hidalgo, included 187 cases with DTN that were born and reside in the State. DTN specific infant mortality rates will be calculated in order to identify probable factors that influence or increase various trends.

Results. the incidence of DTN was 58.7 in the period studied, Anencephaly is the most incident 45% (84), followed by Myelomeningocele 33% (62), which shows an increasing incidence. 84% of the population was affiliated at the Seguro Popular. Only 7.5% (14) of the mothers of the cases consumed folic acid three months before the pregnancy and 55% (103) attended 3 or less prenatal visits.

Conclusions. DTN are problems of study and permanent surveillance, since they represent an important cause of morbidity and mortality in childhood that affect the individuals who suffer, their families, society and the health system, this would avoid negative results.

Keywords

Infant Mortality; Neural Tube Defects; Hidalgo



Introducción

En las últimas décadas se ha presentado un descenso importante de la mortalidad infantil gracias al control de las enfermedades inmunoprevenibles y la desnutrición, sin embargo, en Latinoamérica y otros países del mundo los defectos congénitos (DC) se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil en el periodo postneonatal, por lo que las acciones de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento precoz son de gran relevancia para prevenir los casos, las graves complicaciones y discapacidad que acompañan a los individuos que las padecen ⁽¹⁻³⁾.

Dentro de los DC se encuentran los Defectos del Tubo Neural DTN definidos como DC del sistema nervioso central (SNC) resultado del cierre inadecuado en alguna zona del tubo neural, aproximadamente del día 21 al 28 de la gestación, que afectan al cerebro, la médula o ambos. Los más incidentes son Anencefalia (AC) y Espina Bífida (EB) en sus diferentes variantes, representan la segunda causa más frecuente dentro de los DC precedidos por los defectos cardíacos ^(4,5). En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se reportan como la segunda causa de atención neuroquirúrgica después de la hidrocefalia congénita ^(6,7).

Muchos de los DTN como la AC son incompatibles con la vida, sin embargo, defectos como el Mielomeningocele (MMC) y el Meningocele (MC) variantes de la EB, recobran importancia al generar cronicidad en el manejo de los individuos ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El desarrollo de la medicina y la genética, han permitido dilucidar la etiología multifactorial de los DTN, a partir de lo cual se han generado políticas en salud para prevenirlos siendo la fortificación con ácido fólico (Vitamina B9) en mujeres en edad reproductiva la intervención costo efectiva más eficaz hasta el momento, con la cual se ha logrado la disminución de la incidencia de los DTN hasta en un 70%. Por lo cual, las políticas basadas en la suplementación con ácido fólico durante el período preconcepcional y el primer trimestre del embarazo suponen un pilar fundamental en la prevención de DTN, principalmente en la ocurrencia de embarazos no planificados, los cuales son frecuentes en mujeres que presentan embarazos a edades tempranas, multíparas, solteras, con bajo nivel educativo, bajo ingreso familiar y desempleadas en quienes son frecuentes las carencias nutrimentales con ingesta deficiente de ácido fólico ^(4,11).

En el año 1999 se creó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos de Tubo Neural (SVEDTN) que ha permitido la retroalimentación y registros locales y nacionales de prevalencia, incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo que acompañan a la ocurrencia de estas malformaciones y ha hecho de la vigilancia epidemiológica un pilar



fundamental en el seguimiento de los DTN, pues evidencia el impacto de las políticas públicas y las acciones del sistema de salud en el campo de la morbilidad y la mortalidad infantil secundaria a estos DC ^(2,8).

Por lo cual en el estudio se analiza la tenencia de las tasas de incidencia de los casos y la mortalidad general y específica de los DTN en el Estado de Hidalgo en el periodo 2013-2018 con el objetivo de identificar los cambios en el tiempo y probables factores que incidan en dichas tendencias.

Material y Métodos

Se realizó un análisis de series de tiempos de los casos y las defunciones de DTN en el Estado de Hidalgo México, a partir de la base de datos de la Dirección General de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales proporcionada por la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo durante el periodo 2013 al 2018.

La base de datos contiene la información de los reportes de caso elaborados cuando se identifica algún recién nacido con DTN o defecto craneofacial. Se incluyeron en el estudio 187 recién nacidos con diagnósticos de DTN al nacimiento como: AC, EB, MMC, MC, Encefalocele (EC) y Otras Malformaciones del Encéfalo (OME) y de quienes sus madres tienen residencia permanente dentro del Estado. Se excluyeron los casos de defectos craneofaciales como labio y paladar hendido y otros defectos del SNC no clasificados entre los DTN como la microcefalia aun cuando se encontraban registrados en la base datos, debido a que no son motivo de este estudio. Se identifico como casos a los recién nacidos con DTN que cumplan con la definición de caso según el Manual de Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos de Tubo Neural y Craneofaciales de la Secretaría de Salud de México⁽⁵⁾. Se consideraron como defunciones a aquellos casos con diagnóstico de DTN que mueren desde el nacimiento hasta el momento de la notificación de caso. Se realizó un análisis de series de tiempo a partir de los datos contenidos en la base de datos, se analizaron los casos y las defunciones secundarias a DTN ocurridas entre el 2013-2018 en el Estado de Hidalgo, para el cálculo de las tasas de incidencia y de mortalidad general y específicas se utilizó la ocurrencia del evento en la cohorte por 100,000 nacimientos anuales y total del periodo de estudio, para el denominador se tomaron los nacimientos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI)⁽¹²⁾.



Resultados

La población de estudio inicial fueron 436 individuos incluidos en la base de datos, de los cuales 203 corresponden a defectos craneofaciales como labio y paladar hendido, 21 a Microcefalia y 9 a otros defectos del SNC no clasificados dentro de los DTN, por lo cual fueron eliminados. 203 casos corresponden a casos de DTN de los cuales 16 residen fuera del estado por lo cual solo 187 cumplieron con los criterios de inclusión.

Del total 120 casos fueron reportados con vida al nacimiento y 67 fueron reportados muertos, sin embargo, al momento de realizar la notificación de caso, 88 fueron registrados con vida y 99 muertos, lo cual indica que 32 casos murieron entre el nacimiento y la elaboración del reporte de caso. De acuerdo al sexo del producto 45% (88) de los casos fueron reportados como masculino, 48% (90) femenino y 4.7% (9) como indiferenciados.

Dentro de los seis años estudiados, el DTN más incidente fue AC representando el 44.4% (84) del total de los casos, seguido del MMC que represento el 33.1% (62), MC reporto 6.9% (13), mientras que el grupo de las otras EB y EC comprendieron el 6.4% (12) de los casos respectivamente, la categoría ODE fue el menos incidente representando al 2%(4) de los casos (Figura 1).

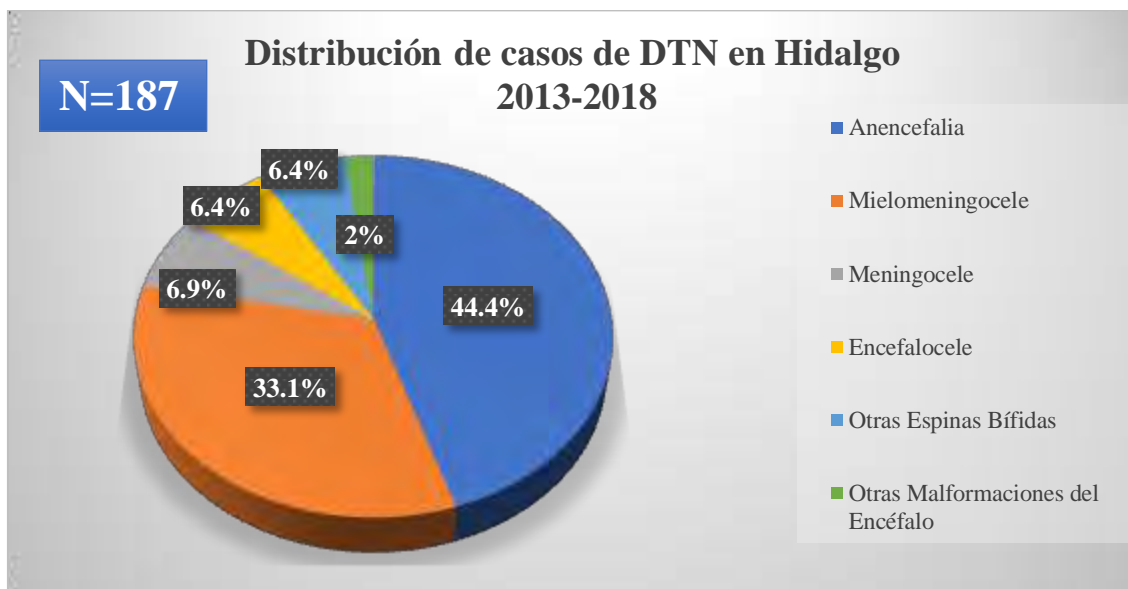


Figura 1. Distribución de los casos por diagnóstico de DTN en Hidalgo del 2013 al 2018.

La incidencia acumulada de DTN en el periodo de estudio fue de 58.76 casos, AC presento una incidencia acumulada de 26.39 casos, registrándose la mayor incidencia en el



año 2014, se observa una diferencia significativa entre la AC con respecto a otros DTN pues supera 10:1 a EB y EC como se evidencia en el año 2013.

El MMC precede a la AC en orden de frecuencia con una incidencia de 19.48 en el periodo de estudio, sin embargo, es notable que en el año 2015 este DTN presento la mayor incidencia de todo el periodo de estudio, superando incluso a la AC.

A pesar de que la incidencia de EB en el periodo estudiado tiende a la baja, es notable el incremento 5 veces su frecuencia en el año 2016 en comparación con los años previos. Por otro lado, también es notable la tendencia a la baja que presentan MC y los ODE a partir del año 2014 (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los casos por Diagnóstico de DTN en Hidalgo del 2013-2018.

Año	Anencefalia	Encefalocele	Espinas Bifidas	Meningocele	Mielomeningocele	Otras malformaciones del Encéfalo	Total	Nacimientos
2013	14	1	1	4	6	2	28	59045
2014	17	2	0	7	10	0	36	54108
2015	12	3	1	2	18	2	38	54124
2016	16	3	5	0	8	0	32	52629
2017	12	2	2	0	10	0	26	50255
2018	13	1	3	0	10	0	27	48096
TOTAL	84	12	12	13	62	4	187	318257
Incidencia Acumulada	26.39	3.77	3.77	4.08	19.48	1.26	58.76	

Con respecto al grupo de las otras EB la mayor incidencia se presentó en el año 2016 siendo esta de 9.5 casos, por otro lado, el MC presento mayor incidencia en el año 2014 presentándose 12.94 casos. A pesar de que el MMC representó incidencia de 33.26 casos en el 2015 se observa un decremento en 2016 con una posterior tendencia creciente para el 2018 reportándose una incidencia de 20.79 casos (Figura 2).

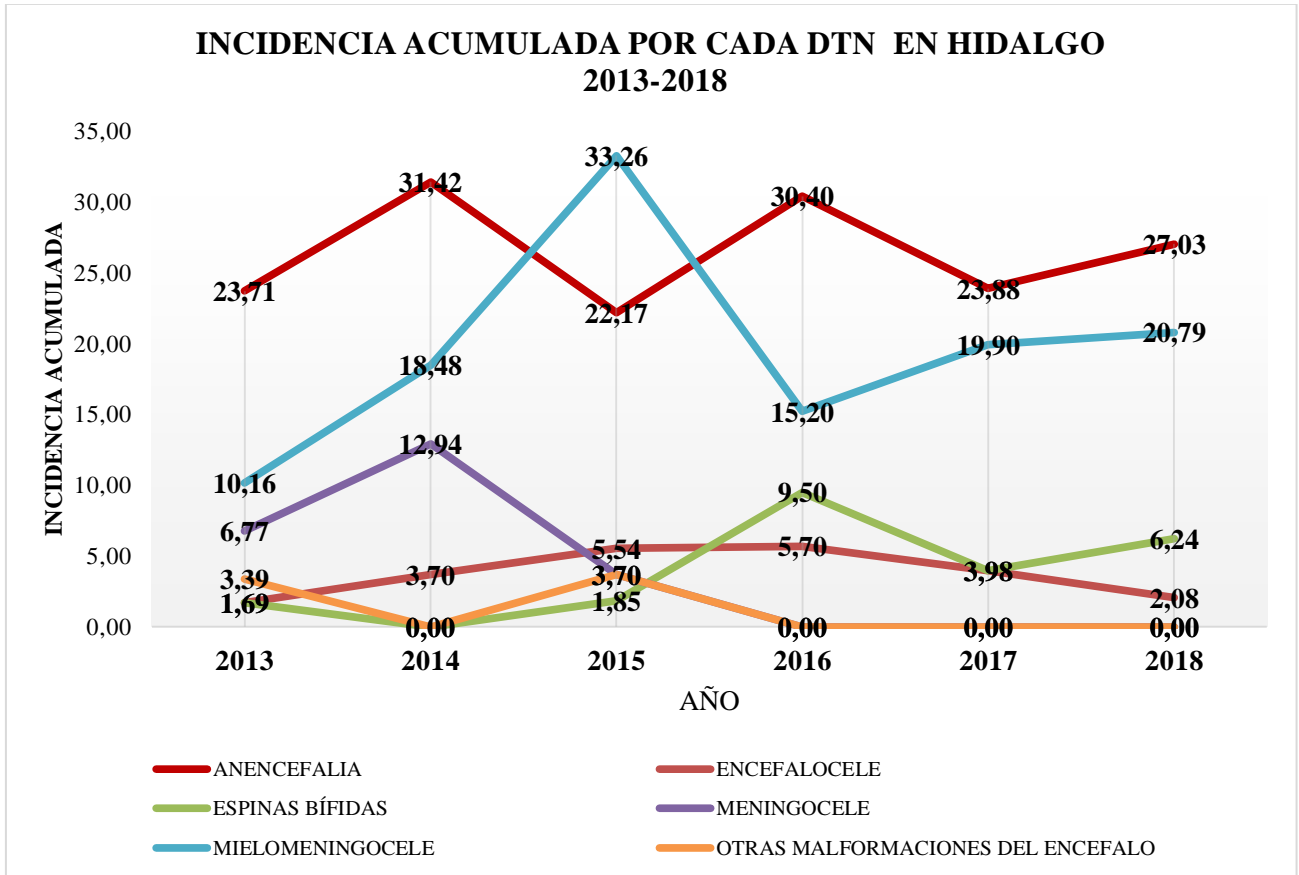


Figura 2. Incidencia Acumulada de los DTN en Hidalgo del 2013 al 2018.

La jurisdicción sanitaria No.1 Pachuca es en donde se reportaron el mayor número de casos con una incidencia acumulada de 18 casos, siendo el MMC el DTN más incidente con un total de 28 casos, seguida de la jurisdicción sanitaria No.10 Huejutla con una incidencia de 7 casos, sin embargo, se observa una presentación heterogénea en la distribución de los casos alrededor de los 84 municipios.

El 86% (161) de las madres registradas refirieron estar afiliadas al Seguro Popular, solo el 5% (10) al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el 4% (7) no tiene derechohabencia y solo el 2% (2) reciben atención médica del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) (Figura 3).

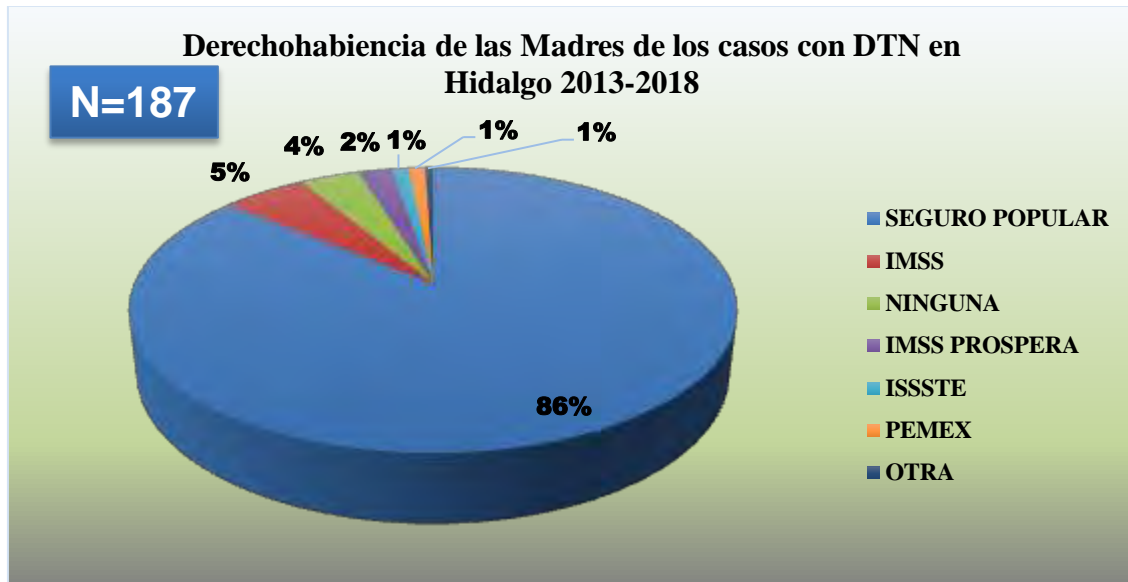


Figura 3. Derechohabiencia de las madres de los casos de DTN en Hidalgo del 2013 al 2018.

Con respecto a los antecedentes de las madres, el rango de edad va de 14-43 años con una mediana de 27 años. En cuanto al nivel educativo, 73.2% (137) solo cuentan con el nivel básico de escolaridad de secundaria o menor, sin embargo, no se debe desestimar que el 10% (18) de los casos ocurren en mujeres con licenciatura.

El 78% (146) refiere ser ama de casa y solo el 22% reporta otro tipo de ocupación extra al hogar, donde el 7% (14) son empleadas, el 5% (9) son comerciantes y el 4% (8) refiere aún ser estudiante, mientras que solo el 3% (6) refiere tener una profesión.

Por otro lado, el 55.1% (103) de las mujeres refirieron al momento del registro haber acudido a 3 consultas prenatales o menos durante la gestación. (Tabla 2).



Tabla 2. Características sociodemográficas de las madres de los casos de DTN en Hidalgo del 2013-2018

Variable	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	%
Escolaridad								
Ninguna	2	1	2	0	1	0	6	3.2
Primaria	7	5	8	7	6	5	38	20.3
Secundaria	15	17	17	19	10	15	93	49.7
Preparatoria	2	6	7	3	7	4	29	15.5
Carrera técnica	0	2	0	1	0	0	3	1.6
Licenciatura	2	5	4	2	2	3	18	9.6
Estado civil								
Soltera	1	1	2	3	4	3	14	7.5
Unión libre	15	22	27	23	17	20	124	66.3
Casada	12	13	8	6	5	4	48	25.7
Divorciada	0	0	1	0	0	0	1	0.5
Ocupación								
Campechina	1	0	0	1	0	0	2	1.1
Comerciante	2	0	2	2	2	1	9	4.8
Empleada	1	2	2	4	3	2	14	7.5
Estudiante	0	1	4	0	2	1	8	4.3
Hogar	22	31	27	24	19	23	146	78.1
Obrero	1	0	0	1	0	0	2	1.1
Profesionista	1	2	3	0	0	0	6	3.2
Número de consultas prenatales								
Ninguna	5	12	9	1	0	1	28	15.0
1 a 3	16	15	20	10	9	5	75	40.1
4 a 6	5	4	4	8	11	9	41	21.9
>6	2	5	5	13	6	12	43	23.0

Con respecto a la ingesta de ácido fólico de las madres de los casos de DTN en Hidalgo se observa que el 3.7% (7) refirió consumirlo un año previo a su embarazo, 7.5% (14) reporto haber ingerido ácido fólico tres meses previos a la gestación, 49.7% (93) en el primer trimestre, el 29.9% (56) inicio la ingesta después del primer trimestre del embarazo y el 9.1% (17) refirió no haberlo consumido.

En cuanto a la relación entre el consumo y el tipo de DTN se observa que la AC se asocia con mayor frecuencia de no consumo de ácido fólico durante el embarazo, por otro lado, la ingesta posterior al primer trimestre es más prevalente en AC y MMC, mientras que el consumo de ácido fólico tres meses y un año previos al embarazo es excepcional en todos los DTN (Figura 4).



CONSUMO DE ÁCIDO FÓLICO DE LAS MADRES DE LOS CASOS DE DTN EN HIDALGO 2013-2018

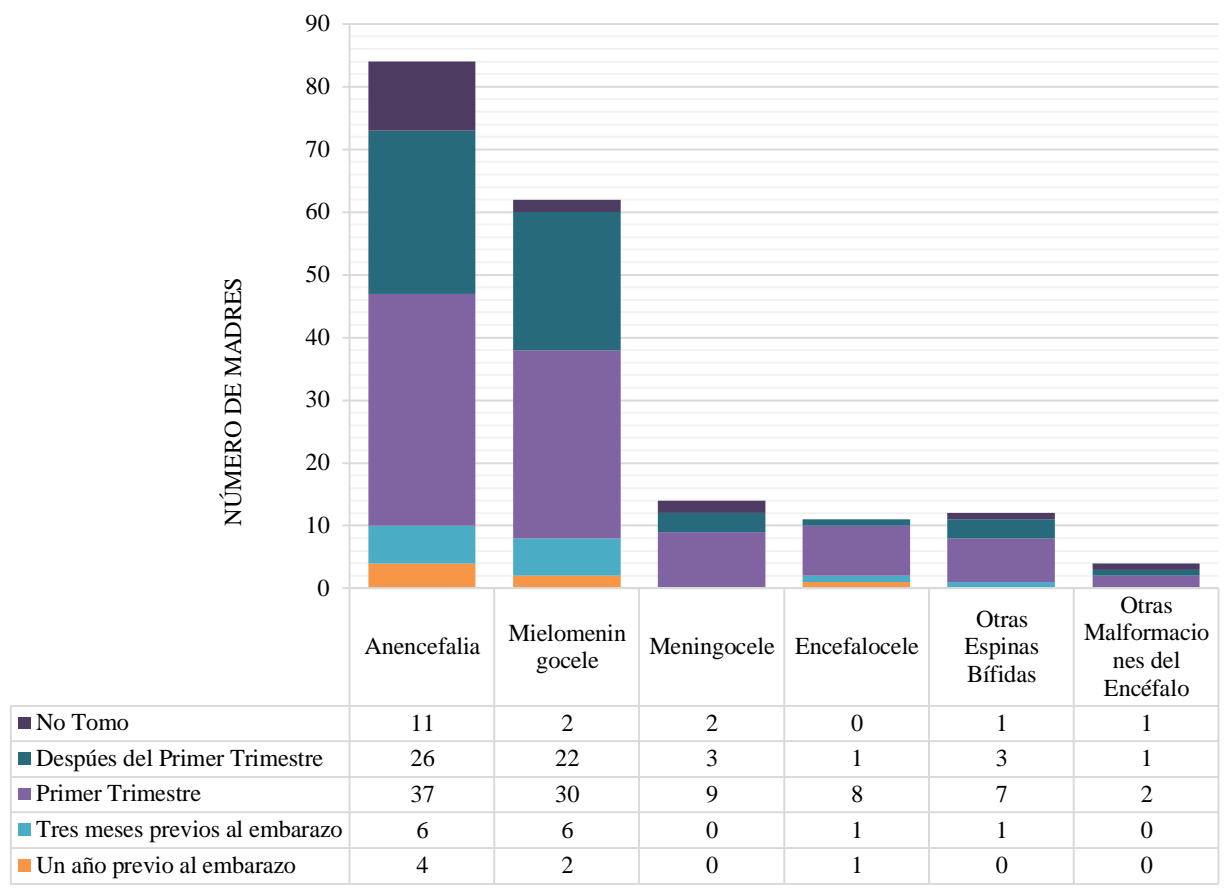


Figura 4. Consumo de ácido fólico de las madres de los casos de DTN en Hidalgo del 2013 al 2018.

Los Figuras 5-10 resumen la tendencia de casos y muertes por DTN por año, la tendencia de los casos de AC muestra que todos los casos son reportados como muertos, lo cual indica alta tasa de incidencia en la ocurrencia de los casos, acompañada de alta tendencia a la mortalidad por este defecto (Figura 5).

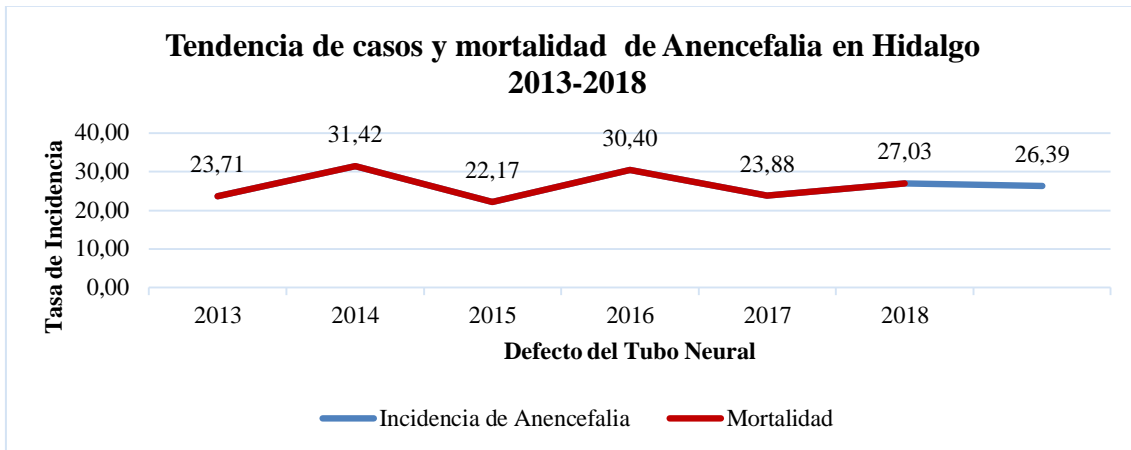


Figura 5. Tendencia de la tasa de mortalidad específica por Anencefalia en Hidalgo 2013-2018.

Con respecto al EC se observa aumento progresivo en la incidencia de los casos que se acompaña de aumento de en la mortalidad hasta el año 2016 donde se presenta su máxima incidencia durante el periodo de estudio con una tendencia descendente a partir del 2017 (Figura 6).

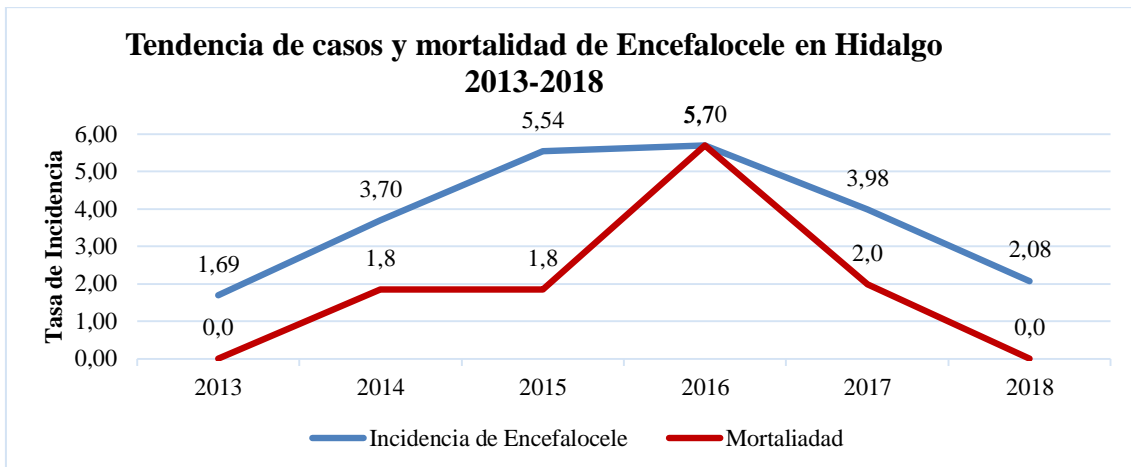


Figura 6. Tendencia de la tasa de mortalidad específica por Encefalocele en Hidalgo en 2013-2018.

El grupo de las EB demuestra tendencia creciente de los casos con un pico máximo en el año 2015, presentando reducción de la incidencia en 3 veces su valor para el 2017, sin embargo, dicha tendencia se duplica para el año 2018. Cabe resaltar que el número de defunciones reportadas es 0 para el periodo de estudio (Figura 7).

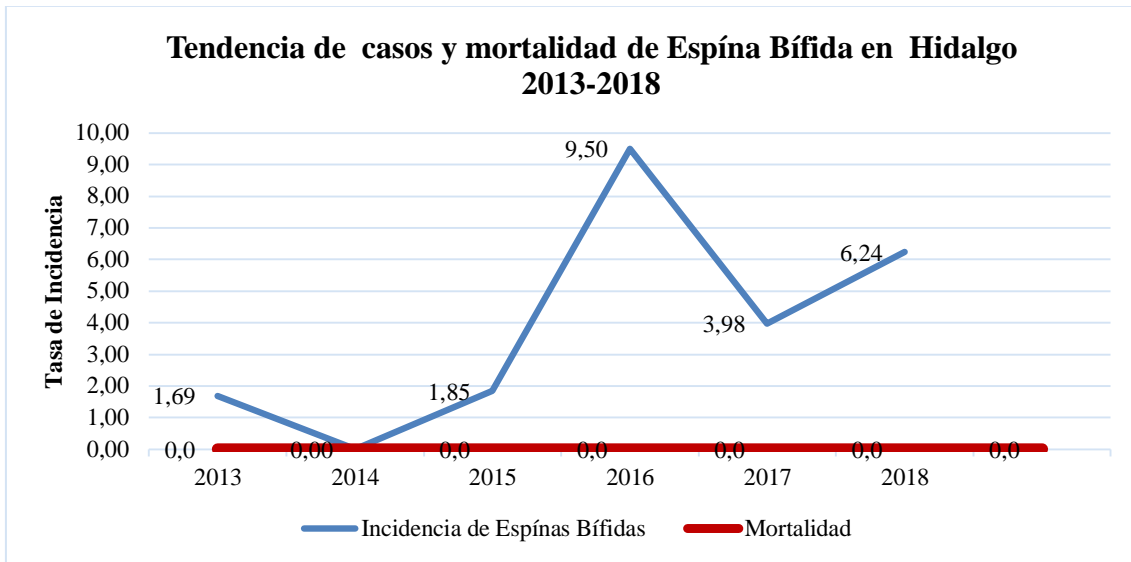


Figura 7. Tendencia de la tasa de mortalidad específica por Espina Bífida en Hidalgo 2013-2018

El MC presenta aumento en la tendencia de los casos para el 2013 y 2014, sin embargo, se observa una disminución progresiva hasta no registrarse casos en el año 2016 manteniendo esta tendencia hasta el año 2018, mostrándose además una baja tendencia en la mortalidad por este defecto durante todo el periodo de estudio (Figura 8).

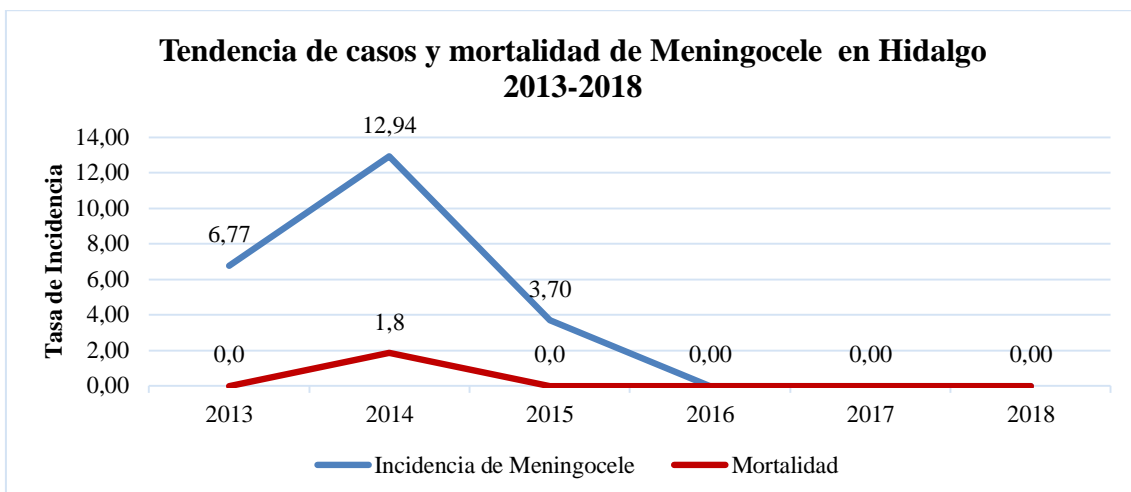


Figura 8. Tendencia de la tasa de mortalidad específica por Meningocele en Hidalgo 2013-2018.

El MMC muestra tendencia creciente que se mantiene en todo el periodo de estudio presentando un aumento significativo en el año 2015 donde triplica su incidencia en



comparación con el año 2013, para mostrar un decremento en los casos para el año 2016, sin embargo, presenta nuevamente un incremento para el 2017 que se mantiene hasta el 2018, con respecto a la mortalidad se observa un incremento importante en el año 2015 que acompaña al repunte de los casos. A pesar que en el año 2016 no se registran muertes por este defecto se muestra nuevamente una tendencia creciente para el 2017 que se duplica en el 2018 (Figura 9).

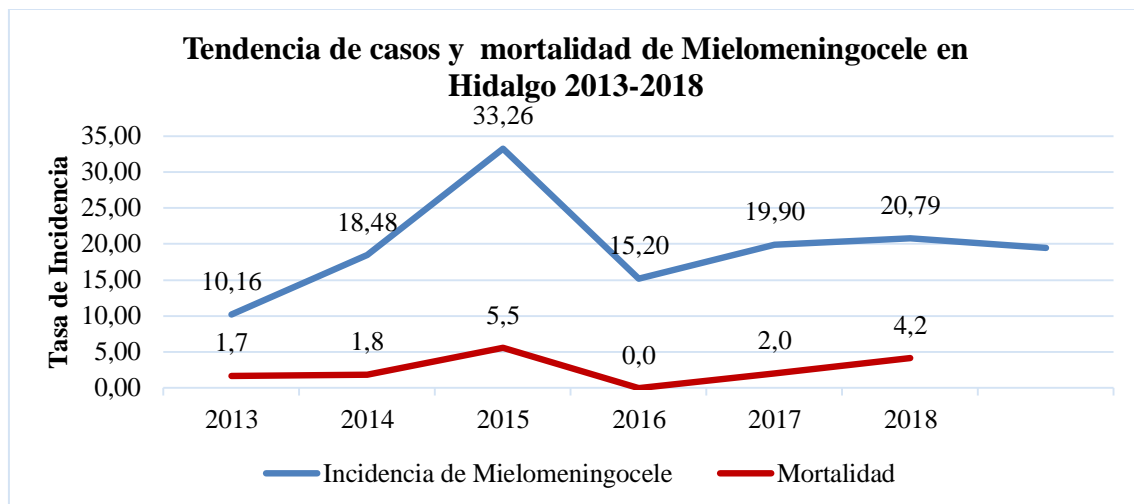


Figura 9. Tendencia de la tasa de mortalidad específica por Mielomeningocele en Hidalgo 2013-2018.

El grupo de los ODE muestra una tendencia creciente de los casos en el 2013 que se acompaña de incremento en la mortalidad, pues todos los casos que se presentaron se reportaron como muertos, sin embargo, la tendencia en la mortalidad desciende para el 2014 y se mantiene sin defunciones hasta el 2018, a pesar del repunte que tuvieron estos defectos en el 2015 donde se triplico la incidencia con respecto al año anterior (Figura 10).

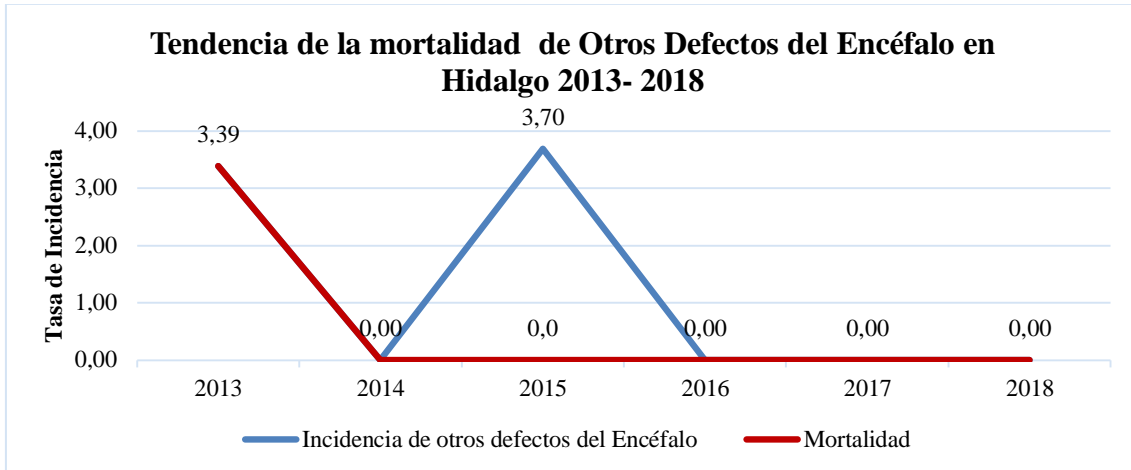


Figura 10. Tendencia de la tasa de mortalidad específica por otros defectos del encéfalo en Hidalgo e 2013-2018.

Discusión

La mortalidad infantil alrededor del mundo principalmente en el periodo neonatal presentó un descenso del 37% entre los años 1990 y 2012, pasando de 33 a 21 defunciones por cada 1000 nacidos vivos, sin embargo, el mayor descenso se registra en el periodo postneonatal en el cual se ha logrado la reducción de la mortalidad en un 50%, aunque con importantes variaciones entre países y regiones. En América Latina, se presentó una situación similar pues se observa un descenso del 57.9% en la tasa de mortalidad neonatal entre los años 1990 y 2014, lo cual ha contribuido de forma significativa con el crecimiento poblacional y la transición epidemiológica, observándose variaciones en las causas específicas de mortalidad infantil^(2,8).

Los DC se ubican entre las principales causas de morbimortalidad en la infancia, anualmente nacen en el mundo 7.9 millones de niños con DC, 171, 277 corresponden a defectos del SNC⁽¹⁰⁾, dentro de los cuales se encuentran los DTN que constituyen el 10% de los DC con una ocurrencia que se estima en 300,000 nacimientos. Su incidencia es variable, en países europeos como España la incidencia reportada es de 1/1000 nacimientos⁽¹³⁾, similar a la reportada en Francia que corresponde a 1.3/1000 nacimientos, sin embargo, existen regiones donde la incidencia llega a ser de 4,5 o 6 por cada 1 000 nacimientos⁽¹¹⁾.

En México, los DTN se encuentran entre las diez primeras causas de muerte en niños menores de 10 años y se reporta tiene una incidencia de 4,9/10 000 nacimientos, de los cuales el 75% de los casos corresponden a EB en alguna de sus variantes, acumulando entre 25,3 y 38,8 millones de años de vida perdidos por enfermedad, además de contribuir con la



prevalencia de discapacidad moderada y grave en menores de 14 años en países con bajos y medianos ingresos^(2,14).

Según el anuario de la Dirección General de Epidemiología (DGE) 1984-2018 la incidencia de AC para los años 2013,2014,2015,2016,2017,2018 fue de: 18, 31.3,23.96,35,20.3 y 26.6 casos por cada 100,000 nacimientos respectivamente para el Estado de Hidalgo, resultados similares a los encontrados en nuestro estudio donde la incidencia más alta correspondió a la AC, lo cual concuerda también con lo reportado por Kancherla V y cols. quienes afirman que la AC y la EB son los DTN más incidentes a nivel mundial^(15,16).

Con respecto a la incidencia de EB en Hidalgo, según la DGE fue de 26.6 para el año 2013, de 31.3 para el año 2014, 42.4 para el 2015, 18.43 para el 2016, 22.18 en el 2017 y 26.6 para el 2018 casos por cada 100,000 nacimientos en el Estado de Hidalgo, resultados que difieren con los resultados obtenidos en nuestro estudio a excepción del año 2014, una desventaja del anuario de la DGE es que no realiza la clasificación de las EB lo cual puede generar discrepancia al realizar el reporte de caso, además de imposibilitar la comparación por cada uno de las variantes de la EB, por otro lado , Sepúlveda-González G y cols. reportan que el MMC tiene una incidencia de 17,8/100 000 nacimientos, resultado similar al obtenido en nuestro estudio. En México, el MMC se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte en menores de 10 años y está asociado a alta morbilidad cognitiva, sensorial y motora^(14,16).

En nuestro estudio se observa que las tendencias de mortalidad de MMC y MC muestran una disminución a través del tiempo y en contraposición se observa que más recién nacidos son reportados con vida lo cual dilucida la importancia de realizar estudios de cohorte en este ámbito con el fin de conocer las características clínicas de los recién nacidos , la calidad de atención médica que reciben desde el momento del diagnóstico hasta la rehabilitación y evidenciar como estos factores se asocian con la mortalidad o supervivencia de estos individuos. Sin embargo, en México y muchos países del mundo este tipo de estudios son excepcionales, pues al igual que los estudios en genómica se ha observado en el ámbito de los DTN un rezago en el estudio de los mismos en comparación con otros DC, lo cual puede estar relacionado con las políticas de interrupción legal del embarazo principalmente en países de primer mundo, pues en nuestro país aún existe controversia en relación a los derechos de los embriones lo cual genera un constante debate sobre las implicaciones éticas y legales relacionadas con la decisión de interrumpir el embarazo cuando el feto presenta DC confirmados graves^(7,17).

Bakker KM y cols. analizaron la mortalidad de individuos con EB reportando que el 6.9% de los individuos murieron en la primera semana de vida⁽¹⁸⁾, por otro lado Nelson DP y



cols. quienes estudiaron la sobrevida de niños con EB en Estados Unidos (EUA) encontraron un aumento significativo en la mortalidad de dichos individuos de quienes sus madres presentaban desnutrición severa u obesidad en comparación con quienes tenían un índice de masa corporal normal⁽¹⁹⁾, por otro lado el estudio realizado por Kancherla V y cols. reportan que en Estados Unidos(EUA) la probabilidad de supervivencia entre los nacidos con EB es de 93% hasta los 7 días de edad, 88% hasta 1 año de edad, y 86% hasta 5 años de edad⁽¹⁵⁾. En el Estado de Hidalgo en el año 2014 se realizó un estudio de sobrevida en individuos con DTN por Romero Islas y cols, quienes reportaron que la probabilidad de supervivencia de los individuos nacidos con EB es de 4.8% en menores de un mes, 3.5% para los individuos de 8 meses y 1.2% para los individuos de 36 meses de edad⁽²⁰⁾.

Hasta antes del 2004 en México, el sistema de salud se había caracterizado por ser un sistema altamente fragmentado, en el cual un alto porcentaje de su financiamiento dependía del gasto de bolsillo de los hogares, lo cual dio pie a un incremento en las inequidades en salud principalmente en el grupo de los trabajadores informales y en las personas socioeconómicamente vulneradas, pues solo los trabajadores formales y sus familias tenían derecho a la cobertura en salud en el IMSS y el ISSSTE, por lo cual tras la reforma al sistema de salud se creó el Seguro Popular cuyo objetivo fue proveer de protección financiera a grupos poblacionales, no asalariados, autoempleados y la población más económicamente vulnerada. Siguiendo la lógica anterior es prescindible hacer notar que en nuestro estudio el 86% de las madres de los casos con DTN estaba afiliada al Seguro Popular como único medio para recibir atención en salud, lo cual indica que más de la mitad de las familias que tienen un hijo afectado por un DTN en Hidalgo en el periodo 2013-2018 puede pertenecer a poblaciones socioeconómicamente vulnerables o trabajadores informales⁽²¹⁾.

Diversos estudios afirman que el nivel educativo está en íntima relación con la falta de información en salud y por tanto el acceso de las personas a los servicios básicos de salud se encuentra limitado, lo cual favorece que el control prenatal en nuestro medio siga siendo excepcional durante el primer trimestre del embarazo, condicionando un diagnóstico tardío pues obtener un ultrasonido oportuno principalmente en áreas geográficas con índice de marginación elevado es poco frecuente, favoreciendo que el diagnóstico de los DTN se realice posparto y contribuya con el aumento en la mortalidad infantil^(2,8,9), lo cual se refleja en nuestros resultados pues el 50% de las madres cuenta con estudios hasta el nivel secundaria, por otro lado, el 15% refirió no haber acudido nunca a control prenatal y el 40% acudió a 3 consultas prenatales.



Lo anterior es crucial, pues generalmente los individuos con DTN que sobreviven cursan con un padecimiento crónico que afecta su calidad de vida, pues se acompañan de complicaciones y altos grados de discapacidad que requieren de tratamientos quirúrgicos costosos, atención de diversos especialistas y terapias de rehabilitación, lo cual aunado a vivir en una familia de condiciones socioeconómicamente vulneradas conlleva a un aumento de los costos en salud a nivel individual, familiar y del sistema de salud, aumentando los gastos catastróficos en salud por parte de las familias, favoreciendo inequidades en salud, la presencia de necesidades básicas insatisfechas y el aumento de población en situación de pobreza y miseria⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Múltiples ensayos clínicos afirman que la EB puede prevenirse si las mujeres en edad sexual y reproductiva toman 400-800mcg/día de ácido fólico durante el periodo preconcepcional y el primer trimestre del embarazo, Camier A y cols. afirman que las tasas de suplementación con ácido fólico varían según el país, pero las variables sociodemográficas como embarazo no planeado o que ocurre a edades tempranas y una condición socioeconómicamente vulnerable se han asociado constantemente con tasas más bajas de suplementación de ácido fólico antes y durante la gestación^(11,18). Nuestros resultados muestran que a pesar del aumento en la incidencia de algunos de los DTN, gran parte de las madres refirió consumo de ácido fólico un año previo (3.7%), tres meses previos a la gestación(7.5%) y durante el primer trimestre de la misma (49.7%), sin embargo, es necesario enfatizar que una de las debilidades de este estudio es que la información analizada proviene de una fuente secundaria lo cual puede condicionar sesgos de memoria al momento de realizar el reporte de caso de donde se obtiene la información, por lo cual es necesario replicar este tipo de estudios en población abierta y en quienes se pueda comprobar los niveles de ácido fólico mediante pruebas bioquímicas para una mejor vigilancia de los DTN.

Conclusión

Los DTN son un amplio espectro de DC que requieren de estudio y vigilancia permanente pues representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia que afectan no solo a los individuos que las padecen, sino también a sus familias e impactan en la sociedad y el sistema de salud, por lo cual reforzar las acciones de prevención en el periodo pregestacional y gestacional es prescindible para prevenir lo que se pueda prevenir, además de reforzar las acciones de diagnóstico y tratamiento oportunos para que estén al alcance de toda la población independientemente de sus determinantes sociales o de la región



que habiten, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los individuos y sus familias y evitar inequidades en salud, siempre teniendo en cuenta que el preservar la salud es un proceso que involucra a todos los actores de la sociedad y no solo al sistema de salud. con esto se evitarían resultados negativos.

Agradecimientos

A la Secretaria de Salud del Estado de Hidalgo por las facilidades otorgadas para el manejo de la base de datos de la Dirección General de Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural y Craneofaciales respecto a los periodos 2013 al 2018.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo.

Referencias

1. Groisman B, Bidondo P, Duarte S, Tardivo A, Barbero P, Liascovich R. Epidemiología descriptiva de las anomalías congénitas estructurales mayores en Argentina. Med (Buenos Aires). 2018;78(1):252–7. Available from: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol78-18/n4/252-257-Med6851-Bidondo.pdf>
2. Durán P, Liascovich R, Barbero P, Bidondo MP, Groisman B, Serruya S, et al. Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. Rev Panam Salud Pública. 2019;43:1. Available from: [from:https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.44](https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.44)
3. Calderón-Alvarado AB, Rojas-Villegas MS, Dehesa-López E. Prevalencia de malformaciones congénitas detectadas al nacimiento en un hospital de segundo nivel en Sinaloa. Acta Pediatr Mex. 2017;38(6):363–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.18233/apm38no6pp363-3701503>.
4. Sistema Nacional de Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Espina Bífida en Niños [Internet]. Vol. IMSS-269-1, Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. México, D.F: CENETEC; 2014. p. 1–49. Available from:



- http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_269_13_Espina_bifida/269GER.pdf
5. Secretaria de Salud. Lineamientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de los defectos del tubo neural y craneofaciales [Internet]. México, D.F; 2015. p. 0–53. Available from: <https://es.scribd.com/document/359257283/MANUAL-VIG-EPID-DTN-DCF-pdf>
 6. Jiménez-Guerra R, Coronado-Zarco IA, Zamora-Escudero R, García-May PK, Yescas-Buendía G, González-Gómez LA, et al. Recién nacidos vivos con defectos del tubo neural en el Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México. Características demográficas y epidemiológicas. *Perinatol Reprod Hum*. 2018;32(1):27–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.04.001>
 7. Flores G. Defectos del tubo neural: Factores de Riesgo Etiológico. *Rev Clin la Escuela Med UCR-HSJD*. 2019;9:65–71. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87046>
 8. Manuel Urbina Fuentes. Los Determinantes Sociales De La Salud Y De La Equidad En Salud. Primera ed. Academia Nacional de Medicina, editor. Academia Nacional De Medicina México. México, D.F; 2016. 1–102 p. Available from: <https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/DSS.pdf>
 9. Loiacono KV, Guevel CG GB. Análisis de la mortalidad infantil por anomalías congénitas en Argentina según perfil socioeconómico, 2007-2014. *Rev Argent Salud Pública*. 2018;9(37):29–36. Available from: <http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen37/29-36.pdf>
 10. Sarmiento K, Valencia S, Puentes S, Hurtado-Villa P. Descripción y prevalencia de las anomalías del sistema nervioso central en los programas de vigilancia de defectos congénitos en Bogotá y Cali, Colombia, en el periodo del 2001 a 2016. *Pediatr*. 2019;52(3):61–8.
 11. Camier A, Kadawathagedara M, Lioret S, Bois C, Cheminat M, Dufourg MN, et al. Social inequalities in prenatal folic acid supplementation: Results from the ELFE cohort. *Nutrients*. 2019;11(5):1–11.
 12. INEGI. Banco de Indicadores [Internet]. 2018 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.inegi.org.mx/app/indicadores/?t=0200002#tabMCcollapse-Indicadores>
 13. Mejias Quintero M, Haidar Salem S. Defecto amplio del tubo neural: A propósito de un caso. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2017;63(4):635–9. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n4/a18v63n4.pdf>



14. González GS, Martínez GEV, Dávila I, Escamilla, Castro FH, Tapia FM, et al. Cirugía fetoscópica en mielomeningocele. *Rev Peru Ginecol Obs.* 2018;64(4):615–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v64i2131>
15. Kancherla V, Redpath B, Oakley GP. Reductions in child mortality by preventing spina bifida and anencephaly: Implications in achieving Target 3.2 of the Sustainable Development Goals in developing countries. *Birth Defects Res.* 2019;111(14):958–66. Available from: [doi: 10.1002 / bdr2.1362](https://doi.org/10.1002/bdr2.1362).
16. Dirección General de Epidemiología. Anuario de Morbilidad 1984 -2018 [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 26]. Available from: <http://187.191.75.115/anuario/html/anuarios.html>
17. Gómez Alcalá A, Rascón Pacheco R. La mortalidad infantil por malformaciones congénitas en México: Un problema de oportunidad y acceso al tratamiento. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2008;24(5):207–303. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892008001100001
18. Bakker MK, Kancherla V, Canfield MA, Bermejo Sanchez E, Cragan JD, Dastgiri S, et al. Analysis of Mortality among Neonates and Children with Spina Bifida: An International Registry-Based Study, 2001-2012. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(6):436–48. Available from: [doi: 10.1111 / ppe.12589](https://doi.org/10.1111/ppe.12589).
19. Benjamin RH, Lopez A, Mitchell LE, Tsao KJ, Johnson A, Langlois PH, et al. Mortality by mode of delivery among infants with spina bifida in Texas. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1543–50. Available from: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1608>
20. Romero Islas P, Martínez Campos J, Ruvalcaba Ledezma J. Diferencias de los defectos de tubo neural entre los supervivientes y los fallecidos: el caso de Hidalgo [Internet]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo [UAEH]; 2014. Available from: [http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/1944/Diferencias defectos tubo neural.pdf?sequence=3&isAllowed=y](http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/1944/Diferencias%20defectos%20tubo%20neural.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
21. Knaul FM, Arreola Ornelas H, Wong R, Lugo Palacios DG, Méndez Carniado O. Efecto del Seguro Popular de Salud sobre los gastos catastróficos y empobrecedores en México, 2004-2012. *Salud Publica Mex.* 2018;60(2):130–40. Available from: <https://doi.org/10.21149/9064>