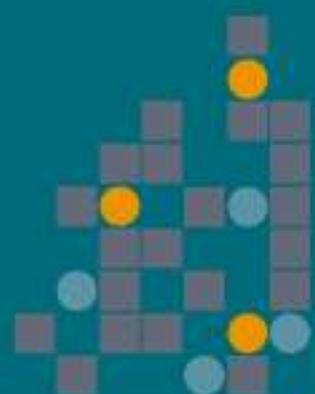


REVISTA CIENTÍFICA DE LA FACULTAD DE SALUD PÚBLICA



CSSN

La Ciencia al Servicio de la Salud y Nutrición

ISSN 1390-874X

VOL. 9 NUM. 2



NOVIEMBRE 2018

Tabla de contenidos

Artículos originales

Morbilidad en el primer nivel de atención del Seguro Social Campesino, Riobamba, Chimborazo, Ecuador 2016	1-6
Enfermedades respiratorias restrictivas-obstructivas y ceniza del volcán Tungurahua en el año 2007	7-13
Determinación del índice de masa corporal y tasa metabólica basal en estudiantes de medicina de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH)	14-21

Revisiones bibliográficas

Desarrollo y Aplicación de Nanopartículas en la Anticoncepción del Nuevo Milenio	22-29
Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por Virus Papiloma Humano (HPV) y cáncer cervical	30-37
Biomarcadores para el diagnóstico de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo	38-47

Morbilidad en el primer nivel de atención del Seguro Social Campesino, Riobamba, Chimborazo, Ecuador 2016

(Morbidity in the first level of care of the Seguro Social Campesino, Riobamba, Chimborazo, Ecuador 2016)

Victoria Lilia Andramuño Núñez^{(1)(2)*}, Héctor Ramiro Oleas Costales⁽¹⁾⁽²⁾, Dollys Zulema Matías Panchana⁽¹⁾⁽²⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, ECU60155, www.esPOCH.edu.ec

(2) Seguro Social Campesino, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dra. Victoria Andramuño Núñez. Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, Panamericana km 1 ½, ECU60155, correo electrónico: vandramuno@yahoo.com; Teléfono: 0983507903

Artículo recibido el 10.09.2018. Artículo aceptado el 05.11.2018

RESUMEN

Introducción: El Seguro Social Campesino ofrece atención médica en dispensarios de salud del primer nivel basados en la atención primaria de salud por lo que necesita contar con datos fidedignos sobre morbilidad. **Objetivo:** Caracterizar la morbilidad en el primer nivel de atención del Seguro Social Campesino en la provincia de Chimborazo durante el año 2016. **Métodos:** La presente investigación es un estudio descriptivo. El universo de estudio lo constituye toda la población atendida por los 45 médicos tratantes del Seguro Social Campesino de enero a diciembre de 2016, en la provincia Chimborazo, Ecuador. Los datos fueron recopilados del Concentrado Mensual de Morbilidad. Las variables analizadas fueron edad, género y morbilidad. **Resultados:** Los resultados obtenidos indican el mayor porcentaje (57 %) de los pacientes atendidos fueron adultos de 50 y más años de género femenino (55 %). Las infecciones agudas de las vías respiratorias fueron la primera causa de morbilidad general (28 %), afectando con mayor frecuencia a las mujeres (26 %). Con respecto a las enfermedades crónicas la hipertensión arterial (13 %) y la poliartritis (10 %) fueron las más comunes, ambas afectando con mayor frecuencia a las mujeres. **Conclusión:** Se concluye que la morbilidad en el Seguro Social Campesino se caracteriza por el predominio de infecciones agudas de las vías respiratorias, hipertensión arterial y poliartritis, ocurriendo todas con más frecuencia en mujeres.

Palabras clave: morbilidad, calidad de vida, Ecuador, atención primaria de salud, Seguro Social Campesino

ABSTRACT

Introduction: The Seguro Social Campesino offers medical care in first level health services, which are the base of primary health care, therefore is needed to have reliable data on morbidity. **Objective:** Characterize the morbidity in the first level of attention of the Seguro Social Campesino in the province of Chimborazo during the year 2016. **Methods:** The present investigation is a descriptive study. The universe of study includes the entire population treated by the 45 doctors who worked at the Seguro Social Campesino from January to December 2016, in the province of Chimborazo, Ecuador. Data was collected from the monthly morbidity reports. Variables analyzed were age, gender and morbidity. **Results:** Our results indicate that the highest percentage (57%) of patients attended were adults of 50 years of age or older, frequently women (55 %). Infections of the acute upper respiratory tract were the first cause of general morbidity (28 %), affecting specially females (26%). Regarding to chronic diseases, arterial hypertension (13 %) and polyarthrosis (10 %) were the most common diseases, affecting mainly females. **Conclusion:** We conclude that morbidity in the Seguro Social Campesino is characterized by the predominance of acute upper respiratory tract infections, hypertension and polyarthrosis, which most frequently affect women.

Keywords: morbidity, quality of life, Ecuador, Primary Health Care, Seguro Social Campesino

1. Introducción

El Seguro Social Campesino (SSC) es un seguro especializado que forma parte del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) que se encarga de dar protección en cuanto a salud a la población rural que vive y labora en el campo o se dedica a la pesca artesanal.(1-2) El 28 de agosto de 1968 el IESS puso en marcha el plan piloto del SSC, que se inició con cuatro comunidades campesinas: Guabug en la provincia de Chimborazo; Yanayacu en la provincia de Imbabura; Palmar en la provincia del Guayas (hoy Santa Elena); y La Pila en Manabí. Se incorporaron 614 familias del área rural a este nuevo sistema de seguridad social implementado en el país. Hasta junio del 2018, 379 681 afiliados que con sus familias suman 1 113 513, son beneficiarios en todo el país, con 659 dispensarios, 3 565 organizaciones distribuidos en las 24 provincias del país.(3) El SSC protege a la población del sector rural y pescador artesanal y a sus familias en la enfermedad, maternidad, discapacidad, vejez, invalidez y muerte, con programas de salud integral, saneamiento ambiental y desarrollo comunitario; entrega pensiones de jubilación por vejez e invalidez y auxilio de funerales. Promueve la participación social, fortalece el desarrollo comunitario y contribuye a elevar el nivel de vida para proteger su historia, organización y cultura. En el año 2016 la provincia de Chimborazo contaba con 57 171 afiliados distribuidos en 45 dispensarios comunales tipo A.(1-3)

El 80 % de los problemas de salud de la población se resuelven en el primer nivel de atención lo que garantiza la capacidad resolutoria del sistema de salud, ya que la identificación y priorización oportuna de los problemas de salud en las comunidades, nos permite diseñar planes de intervención para solucionarlos o prevenirlos. La morbilidad mide indirectamente el estado de salud de la población ya que identifica el comportamiento de las enfermedades según la edad, el género y la región mediante el uso de técnicas y métodos epidemiológicos. De este modo un registro de la morbilidad se convierte en una de las herramientas primordiales de los sistemas de salud a nivel mundial gracias a que permite establecer medidas para garantizar la salud de la población.(4)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) es el ente rector del registro de morbilidad. En este sentido la OMS ha establecido parámetros para su identificación que a nivel regional está controlado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En nuestro país ésta responsabilidad ha sido asumida el Ministerio de Salud Pública con el propósito de consignar recursos para la promoción de salud y prevención de enfermedades.(4) La morbilidad en las unidades de salud del SSC de Chimborazo son muy poco difundidas, aunque ya se han hecho algunos esfuerzos, en este sentido recientemente se ha publicado el perfil epidemiológico del dispensario de Nitiluisa.(5) Teniendo en cuenta que la morbilidad es un dato eminentemente importante en la identificación de los problemas de salud de la población y que hay publicados pocos reportes de morbilidad especialmente con respecto al SSC; se decide realizar el presente trabajo de investigación. De este modo, el objetivo de la presente investigación es caracterizar la morbilidad en el primer nivel de atención del SSC en la provincia de Chimborazo en el 2016.

2. Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La unidad de análisis fue la población atendida por morbilidad, por los 45 médicos tratantes SSC de enero a diciembre de 2016, en la provincia Chimborazo, Ecuador. La misma que tiene un área de influencia que cubre los cantones: Riobamba, Guano, Penipe, Colta, Guamate, Alausi, Chunchi, Pallatanga y Cumanda. La morbilidad, fue identificada según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE 10) y los datos fueron recopilados del Concentrado Mensual de Morbilidad del SSC. Las variables analizadas fueron edad categorizada en grupos etarios (< 1 años, 1-5 años, 6 - 14 años 15 - 49 años, 50 y más años), género (femenino, masculino) y causas de morbilidad. Los datos fueron procesados en Excel y los resultados expresados en tablas mediante números absolutos y porcentajes.

3. Resultados

En el SSC de enero a diciembre del 2016 se realizaron 53 898 atenciones por morbilidad. Las

infecciones respiratorias agudas (IRA) fueron las primeras causas de morbilidad general (27.6 %) con mayor frecuencia entre las mujeres (26.3 %) que igualmente fueron las más afectadas por todas las causas de morbilidad. Se estimó que la mayor demanda de atención por morbilidad se reportó para el género femenino con un 59.4 %.

Con respecto a la atención según grupos etarios, el mayor porcentaje (56.9 %) de los pacientes atendidos fueron adultos de 50 y más años con más frecuencia mujeres (55.3 %), seguidos del grupo etario 15 a 49 años (27 %), grupo en el que también las mujeres fueron afectadas con más frecuencia (Tabla 1). En relación con la morbilidad en menores de 1 año, se observó mayor frecuencia de enfermedades infecciosas especialmente las IRA (72.4 %), afectando predominantemente a las mujeres, seguidas de diarrea. En este grupo de edad el mayor número de atenciones por morbilidad se brindó también a mujeres (58.1 %) (Tabla 1).

En los niños de 1 a 5 años la mayor causa de morbilidad correspondió a las IRA (65.6 %), ocurriendo con mayor frecuencia en el género femenino, seguidas parasitosis. El mayor número

de atenciones por morbilidad se observó en el género femenino, con un 55.7 % (Tabla 1). Con respecto a los niños de 6 a 14 años la mayor causa de morbilidad correspondió a las IRA (47.6 %), seguidas por parasitosis (31.9 %), siendo el género femenino el más afectado (Tabla 1). El mayor número de atenciones por morbilidad se observó en el género femenino con un 54.2 %.

En los adultos de 15 a 45 años, las enfermedades infecciosas como IRA también ocuparon el primer lugar (33.7 %), y ocurrieron con más frecuencia en las mujeres (20.6 %) (Tabla 1). Con respecto a la atención por morbilidad las mujeres registraron mayor porcentaje (66 %) en comparación con los hombres (34 %) en este grupo etario. En el grupo de adultos de 50 y más años, también las IRA son la primera causa de morbilidad (17.1 %), seguidas por afecciones crónicas no transmisibles como hipertensión arterial (13.4 %) y poliartrosis (9.7 %), ambas ocurriendo con más frecuencia en el género femenino (9.4 % y 7.1 %, respectivamente) (Tabla 1). Se observó el mayor número de atenciones por morbilidad en las mujeres de este grupo etario (55.3 %).

Diagnóstico	CIE-10	Grupo de edad y género												Total	%
		< 1 año		1 a 5 años		6 a 14 años		15 a 49 años		> 50 años		Subtotal			
		H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M		
Infección de vías respiratorias altas	J00-J06	73	105	682	859	1375	1528	1913	2991	2407	2942	6450	8425	14875	27.60
Parasitosis	B82	0	1	180	242	912	1005	863	1313	1253	1407	3208	3968	7176	13.31
Hipertensión arterial	I10	0	0	0	0	0	0	107	258	1968	2234	2075	2492	4567	8.47
Gastritis aguda	K29	0	0	0	0	20	33	367	838	981	1722	1368	2593	3961	7.35
Dorsolumbalgia	M54	0	0	0	1	8	15	409	642	1168	1270	1585	1928	3513	6.52
Poliartrosis	M15	0	0	0	0	0	0	100	196	1250	1807	1350	2003	3353	6.22
Infección vías urinarias	N39	0	0	5	26	20	139	188	1075	398	1180	611	2420	3031	5.62
Diarrea	A09	25	29	132	124	213	242	275	460	617	771	1262	1626	2888	5.36
Cefalea	R51	0	0	5	3	73	103	272	553	674	1086	1024	1745	2769	5.14
Gonartrosis	M17	0	0	0	0	0	0	47	67	508	686	555	753	1308	2.43
*Otras		5	8	38	56	177	217	402	1195	1746	2613	2368	4089	6457	11.98
Total		103	143	1042	1311	2798	3282	4943	9588	12970	17718	21856	32042	53898	100

Tabla 1. Distribución de la morbilidad según causa, género y grupos etarios. *Otras: Gonartrosis, artritis, dislipidemias, dermatitis, neuritis, conjuntivitis, vaginitis, diabetes, hiperplasia prostática. Abreviaciones: H = hombres; M = mujeres. Fuente: Concentrado Anual de Morbilidad SSC 2016

4. Discusión

En el SSC de la provincia de Chimborazo durante el 2016 se observó que el motivo de consulta más frecuente con respecto a la morbilidad general son las IRA, en todos los grupos etarios. A nivel mundial las IRA constituyen la primera causa de consultas médicas y de morbilidad, el 30-60% de las consultas de niños enfermos, son motivadas por este tipo de infección.(6-7) La presencia de las IRA como la primera causa de atención por morbilidad no sólo ha sido reportada en la población ecuatoriana, sino también en México, Guatemala y Colombia.(8-11) En Ecuador en el 2016, las IRA fueron la primera causa de morbilidad ambulatoria nacional, se informaron 2 609 602 casos de IRA con una tasa de 15 788 por 100 000 habitantes y en la provincia Chimborazo 102 669 casos, con una tasa de 20 277 por 100 000 habitantes, datos que están en relación con la morbilidad encontrada en el SSC de Chimborazo a nivel ambulatorio.

Las IRA son la primera causa de consulta, posiblemente debido al clima frío de las comunidades afiliadas entre otras causas. En cambio las parasitosis que son la segunda causa de consulta más frecuente, probablemente reflejan la falta de infraestructura sanitaria, malos hábitos higiénicos y consumo de agua no tratada.(6,12-16) Datos que contrastan con el perfil epidemiológico de la parroquia Flores también perteneciente al cantón Riobamba, provincia de Chimborazo donde la principal causa de morbilidad es la parasitosis intestinal.(17) En el género femenino se registró la mayor frecuencia de morbilidad en todas las edades frente al masculino, lo que nos indica que este grupo de personas son más vulnerables a las enfermedades, lo que estaría en relación con otros estudios.(5-6,18)

Con respecto a los grupos etarios, en niños con edades de 0 a 9 años, se identificó el predominio a las IRA en ambos géneros, hecho que podría deberse al aumento de la contaminación atmosférica.(19) Estos hallazgos son similares a los descritos en estudios realizados por Plata Silvia y López Ilse de Colombia y Chile respectivamente, donde la primera causa de consulta es la rinofaringitis, seguida de la diarrea y para-

sitosis intestinal.(20-21) En los adolescentes de nuestro estudio también prevaleció las IRA a diferencia de otros estudios en los que se reporta enfermedades de ojos y anexos como las más frecuentes y en los que las IRA tuvieron una frecuencia mucho menor.(20,22)

En los adultos siguen prevaleciendo las IRA como primera causa de morbilidad, datos que estarían en relación con el estudio realizado por Rodríguez Vargas donde las IRA ocupan el primer lugar seguido de las infecciones urinarias y parasitosis.(6,20) En relación con los adultos mayores la mayoría de estudios revelan que la hipertensión arterial, diabetes, poliartrosis y otras afecciones están entre las primeras causas de morbilidad, datos que no concuerdan con los resultados de nuestra investigación, donde las IRA ocupan el primer lugar seguido de la hipertensión arterial.(6,20,23) Dentro de las enfermedades crónicas la hipertensión arterial es la que ocurre con mayor frecuencia, seguramente causada por cambios en los estilos de vida y el envejecimiento poblacional. La poliartrosis, las dorsalgias y artritis ocupan el segundo lugar posiblemente debido a la actividad desarrollada en la agricultura. Estas últimas afectan con frecuencia a los adultos mayores, hallazgos que son similares a los de otros estudios.(6,11,20,23)

La socialización de la información estadística del SSC en Chimborazo con respecto a la morbilidad, proporciona el conocimiento de la situación de salud de la población, lo permitirá el diseño de planes de intervención, con el propósito de contribuir a mejorar la calidad de vida de los afiliados.

5. Conclusiones

En el SSC de Chimborazo se evidenció a las IRA como la primera causa de morbilidad presente en todos los grupos etarios. Con respecto a las enfermedades crónicas y degenerativa se observó que la hipertensión arterial y la poliartrosis ocurrieron con mayor frecuencia especialmente afectando a las mujeres. En cuanto al grupo poblacional que más consultas por morbilidad ha demandado corresponde al sexo femenino. Se debería poner especial atención a las principales patologías atendidas en el

primer nivel de atención. Una reducción de estas consultas podría alcanzarse con con medidas de promoción de salud y prevención de enfermedades.

Agradecimientos

El agradecimiento expreso hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro trabajo, a la vez que auguramos éxitos en el presente y futuras publicaciones.

Conflictos de interés

El grupo de autores del artículo, declaran no tener conflicto alguno de interés.

Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista expresados e información recolectada son de entera responsabilidad del autor de este trabajo y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externas, se hizo de manera autofinanciada por los autores.

Referencias bibliográficas

1. Constitución de la República del Ecuador 2008. Capítulo primero: Inclusión y Equidad, Artículo 373. 2011 p. 133
2. Ley de Seguridad Social. Título 1: Del Régimen General, Artículo 2, 3, 5, 9, 15, 21. 2011 p. 1-9
3. Seguro Campesino - IESS [Internet]. IESS. 2018 [cited 20 October 2018]. Available from: <https://www.iesgob.ec/es/seguero-campesino>
4. Contreras I, Perez N, Hernández M, Agreda M, García L. Morbilidad registrada en las consultas de medicina de familia en los institutos de previsión social del magisterio estatal y nacional del estado Mérida. Revista ACADEMIA [revista en internet]. 2013;12(25)
5. Bonifaz X, Soria-Mesa B, Fuentes G. Perfil epidemiológico de Nitiluisa, Calpi, Riobamba, Chimborazo, Ecuador, 2017. CSSN [revista en Internet]. 2018;9(1)
6. Rodriguez-Vargas L. Morbilidad atendida por médicos del posgrado en Medicina Familiar y Comunitaria en el primer nivel de atención. Chimborazo, Ecuador. Medisur [revista en Internet]. 2018;16(2)
7. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, CIE 10. Washington: OPS; 2003
8. Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Paha D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [revista en Internet]. 2016;59(6)
9. Chang F. 20 causas de morbilidad en Guatemala en adultos 2009-2015 [Internet]. Academia. 2016 [cited 20 October 2018]. Available from: http://www.academia.edu/32520230/20_causas_de_morbilidad_en_Guatemala_en_adultos_2009-2015.xlsx
10. Castillo M, Oliveros L, Mora A, Mora I, Contadot A, Cortés A, et al. Perfil de morbilidad por enfermedades infecciosas de las comunidades indígenas pertenecientes al Departamento de Casanare. NOVA [revista en Internet]. 2012; 10(18)
11. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2015. La Habana; 2016
12. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Perfil de morbilidad ambulatoria [Internet]. MSP Ecuador. 2017 [cited 14 October 2018]. Available from: <https://public.tableau.com/profile/darwin5248#!/vizhome/Perfildemorbilidadambulatoria2016/Men?publish=yes>

13. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. Proyecciones poblacionales 2010-2020 Ecuador [Internet]. INEC. 2017 [cited 18 August 2018]. Available from: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>
14. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia en la Salud Pública Ecuador [Internet]. MSP Ecuador. 2016 [cited 18 September 2018]
15. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Anuario de Vigilancia Epidemiológica 1994-2016 [Internet]. MSP Ecuador. 2017 [cited 18 August 2018]
16. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Indicadores Básicos de Salud Ecuador 2012 [Internet]. MSP Ecuador. 2012 [cited 18 August 2018]
17. Gobierno Autónomo Descentralizado Parroquial de Flores. Plan de Desarrollo y Ordenamiento Territorial 2015-2019. 2015 [cited 18 August 2018]. Available from: http://app.sni.gob.ec/sni-link/sni/PORTAL_SNI/data_sigad_plus/sigadplusdocumentofinal/0660820320001_PDyOT%20FLORES%202015OK_30-10-2015_11-45-19.pdf
18. Bernal O, Forero J, Villamil M, Pino R. Disponibilidad de datos y perfil de morbilidad en Colombia. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2012;31(3)
19. Hernández-Cadena L, Barraza-Villarreal A, Ramírez-Aguilar M, Moreno-Macías H, Miller P, Carbajal-Arroyo L, et al. Morbilidad infantil por causas respiratorias y su relación con la contaminación atmosférica en Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Salud Pública de México. 2007;49(1)
20. Plata S, Clavijo S. Perfil de morbilidad y mortalidad en Santander. Rev. Del Observatorio de Salud Pública de Santander. Año 10 (3). Sep-dic 2015. .
21. López I, Sepúlveda H, Guerra F, Nazar R, Valle P. Perfil de morbilidad anual de menores de 6 años consultantes. Revista Chilena de Pediatría [Internet]. 2000; 71(4): 321-327
22. Higuera L, Cabrera S, Cardona J. Perfil de morbilidad sentida de adolescentes escolarizados en instituciones públicas de Medellín, Colombia. Archivos de Medicina [Internet]. 2014;11(39)
23. Gonzales R, Lozano , Chala I, Lago O, Pestana M. Análisis de la situación de salud en un consultorio médico. Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet]. 2017;33(1)

Enfermedades respiratorias restrictivas-obstructivas y ceniza del volcán Tungurahua en el año 2007

(Restrictive-obstructive respiratory diseases and ash of the Tungurahua volcano in 2007)

Fausto Vinicio Maldonado Cajiao⁽¹⁾, Fausto Vinicio Maldonado Coronel⁽²⁾, Katherine Paulina Maldonado Coronel⁽³⁾, Jeaneth Verónica Silva Jara^{(2)*}

(1) Centro de Integración Familiar y Laboral (CEDIFAL), Riobamba, Ecuador

(2) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, ECU60155, www.esPOCH.edu.ec

(3) Centro de Salud Nro 3, Dirección Distrital 06D01, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dra. Verónica Silva Jara. Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, Panamericana km 1 ½, ECU60155. Correo electrónico: veritosilva0925@gmail.com. Teléfono: +593 98 742 8040

Artículo recibido el 19.09.2018. Artículo aceptado el 01.11.2018

RESUMEN

Introducción: La frecuencia de las enfermedades respiratorias en general y en particular la de las crónicas degenerativas ha incrementado notablemente en los últimos años en nuestro país. La ceniza volcánica podría estar relacionada con este incremento, haciéndonos más susceptibles a padecerlas. El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de las patologías respiratorias en la población más expuesta a los efectos de la ceniza y demás gases emanados por el volcán Tungurahua. **Metodología:** En el presente se incluyeron 100 personas residentes en las comunidades más afectadas por la ceniza del volcán Tungurahua (Penipe, Puela, Manzano, Bayushig, El Altar), quienes fueron sometidos a una evaluación clínica, radiológica y espirométrica. **Resultados:** 37 (37 %) de las personas estudiadas fueron de género masculino y 63 (63 %) femenino. 50 pacientes es decir el 50 % fue sintomático respiratorio. El 64 % de pacientes presentó cambios radiológicos sugerentes de cambios bronquíticos. En la espirometría el 23 % de pacientes presentó un patrón restrictivo de leve a moderado. **Conclusiones:** La población expuesta a la ceniza del volcán Tungurahua mostró cambios radiográficos, clínicos y espirométricos indicativos de enfermedades respiratorias que posiblemente se deben a la exposición a la ceniza volcánica.

Palabras clave: enfermedades respiratorias restrictivas, enfermedades respiratorias obstructivas, ceniza volcánica, Tungurahua

ABSTRACT

Introduction: Frequency of respiratory diseases in general and in particular chronic degenerative diseases have notably increased in recent years in our country. Volcanic ashes could play a role in this increment, making us more susceptible to suffer them. The objective of the present study was to determine frequency of respiratory pathologies in the population most exposed to the effects of ash and other gases emanated from the Tungurahua volcano. **Methodology:** In the present study there were included 100 people who were residents of the communities most affected by the ashes of the Tungurahua volcano (Penipe, Puela, Manzano, Bayushig, El Altar). People were subjected to clinical, radiological and spirometric evaluation. **Results:** 37 (37%) of the studied population were men and 63 (63%) were women. 50 patients (50%) reported respiratory symptoms. 64% of patients showed radiological changes which suggested bronchitic changes. Spirometric evaluation showed a mild to moderate restrictive pattern in 23% of patients. **Conclusions:** Population exposed to ash of the Tungurahua volcano showed clinic, radiographic and spirometric changes that suggest respiratory diseases which possibly are due to exposition to volcanic ashes.

Key words: restrictive respiratory diseases, obstructive respiratory diseases, volcanic ashes, Tungurahua

1. Introducción

Las erupciones volcánicas tienen un impacto importante en su entorno e inciden principalmente en el ambiente y la salud de la población. Los problemas derivados de dichos acontecimientos en el ámbito de la salud tienen un impacto que puede ser visible a corto plazo a través de afecciones respiratorias, oculares y de la piel. Del mismo modo se ha verificado que la exposición a la contaminación volcánica contribuye al incremento de padecimientos degenerativos cardiovasculares, respiratorios y neurológicos, en particular aumento en la frecuencia de cáncer, alteraciones del desarrollo y padecimientos hereditarios.(1,2)

Según el Instituto Geográfico Militar, las erupciones volcánicas de mayor importancia registradas en nuestro país se produjeron por el volcán Tungurahua, que es un estratovolcán activo situado en la zona andina de Ecuador. El volcán se alza en la Cordillera Oriental límite de las provincias de Chimborazo y Tungurahua. El último período eruptivo se inició en 1999 y persiste hasta el momento. Al inicio la erupción fue subcontinua, caracterizada por explosiones y emisiones de gases y ceniza. En julio y agosto del 2006, el volcán produjo dos grandes erupciones explosivas con formación de flujos piroclásticos. La caída de ceniza asociada a estos eventos fue de carácter regional afectando incluso a localidades lejanas pudiendo afectar extensas áreas, siendo las más perjudicadas las comunidades de Penipe (Palictahua, Ganshi, Pachanillay, Puela Manzano, Anabá, Choglontus, Pungal de Puela, Bilbao) y Guano (San José de Chazo, Chazo Bajo, Cahujá Alto, Cahujá Bajo, Guanando, Puntal San Miguel, Lalanshi Sta. Rosa de Cushog, Pusniag).(3)

El proceso eruptivo del volcán Tungurahua provocó la eliminación de gases potencialmente tóxicos compuestos de nitrógeno y azufre entre otros componentes, el principal compuesto de la ceniza volcánica es sílice, que tiene la particularidad de desencadenar una reacción inflamatoria pulmonar que se relaciona con fibrosis intersticial, cuya principal secuela es la invalidez respiratoria. Estudios previos indican que uno de los componentes más frecuentes encontrados en la ceniza volcánica, el sílice, al ingresar a las vías respiratorias produce sequedad de las

mucosas del aparato respiratorio, lo que facilita el desarrollo y crecimiento de bacterias al afectar los mecanismos de defensa.(4)

Los efectos respiratorios de la exposición a la ceniza volcánica se han estudiado durante las últimas tres décadas, cuando en mayo de 1980, el Monte St. Helens (Estados Unidos) entró en erupción y generó la primera aproximación científica al estudio de los efectos sobre la función respiratoria medida por espirometría. En este estudio se observó un patrón obstructivo reversible en adultos gravemente expuestos y la ausencia de deterioro espirométrico en niños. Otros estudios sin embargo han presentado resultados contradictorios sobre los efectos de la exposición a la ceniza volcánica sobre la función pulmonar.(5)

Según la base de datos de las atenciones ambulatorias de salud del Ministerio de Salud Pública y de la empresa CEBYCAM CES durante los últimos 10 años, las enfermedades respiratorias se encuentran entre las diez primeras causas de morbimortalidad en todos los grupos etarios. (6,7) La situación de salud de las comunidades asentadas en las faldas e inmediaciones del volcán Tungurahua, se encuentra en franco proceso de deterioro. Las investigaciones de CEBYCAM CES en el 2006 revelaron que las secuelas en cuanto a presencia de enfermedades respiratorias crónicas se acentúan, a lo que se suma el deterioro de la producción agropecuaria, lo que ha incrementado los problemas socioeconómicos y la pobreza. Con estos antecedentes el presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de enfermedades respiratorias restrictivas y obstructivas en poblaciones expuestas a la ceniza del volcán Tungurahua.

2. Métodos

Se trata de un estudio observacional transversal. El grupo de estudio fue seleccionado mediante un muestreo intencional no probabilístico de 100 pacientes, 63 mujeres y 37 hombres que cumplieron los criterios de inclusión, lo que consideraba las siguientes características: residir en las comunidades afectadas por la exposición a la ceniza volcánica por más de 10 años, aceptar de manera voluntaria participar en el estudio y tener entre 20 y 70 años.

Los beneficiarios de la investigación fueron los habitantes de las siguientes comunidades de: Penipe: Palictahua, Ganshi, Pachanillay, Puela (Manzano, Anabá, Choglontus), Pungal de Puela, Bilbao, Guano: San José de Chazo, Chazo Bajo, Cahujá Alto, Cahujá Bajo, Guanando, Puntal San Miguel, Lalanshi (Sta. Rosa de Cushog), Pusniag. Las personas seleccionadas de las comunidades fueron sometidas a un examen clínico, una radiografía estándar de tórax y espirometría. Los hallazgos radiográficos y espirométricos fueron reportados por el principal responsable del estudio, quien trabajó directamente con los pacientes y los evaluó clínicamente. El proceso de recolección de datos se realizó entre julio y noviembre del 2007.

Los datos obtenidos fueron analizados a través de una base de datos y los resultados fueron descritos en función de los hallazgos más significativos y presentados en tablas. Los datos fueron procesados a través de hojas de cálculo.

3. Resultados

Al inicio del proceso investigativo se pretendió excluir a los pacientes expuestos a otros irritantes como el humo de leña y tabaco con el fin de que los datos correspondieron solo a individuos expuestos a la ceniza volcánica. Sin embargo, dadas las costumbres y forma de vida de las comunidades se encontró que 79 (79 %) de las personas estudiadas sufrieron exposición al humo de leña y 32 (32 %) fueron expuestos al humo de tabaco. Debido al alto porcentaje de expuestos a humo de leña y de tabaco se decidió no excluirlos del estudio.

De las 100 personas estudiadas de las 18 comunidades, 37 (37 %) fueron de género masculino y 63 (63 %) de género femenino. La edad más frecuente corresponde al rango de 41 a 50 años (28 %), mayores de 61 años (23 %) y de 51 a 60 años (19 %), lo que indica que el 70 % de los estudiados fueron personas mayores de 40 años. De ellos la población sintomática respiratoria se muestra en la Tabla 1 y corresponde al 50% de la población estudiada. Además se puede observar que las personas sintomáticas con más frecuencia son mayores de 40 años, datos que coinciden con otros estudios.(8) Otro aspecto de interés para el estudio fue conocer la prevalencia de tabaquismo que se encontró en el

32 %. Llama la atención que el 91% de los fumadores fue de género masculino y que el 43 % de hombres entre 41 y 60 años fue fumador. La población mayor de 40 años, que corresponde al 44 % de la población estudiada fue sintomático respiratorio, 21 de los cuales fueron hombres (48 %) y 23 mujeres (52 %), lo que sugiere las mujeres presentaron con mayor frecuencia signos de daño respiratorio, posiblemente debido a su exposición al humo de leña desde temprana edad.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
20-30	1	2	3
31-40	3	0	3
41-50	6	8	14
51-60	7	6	13
más de 60	8	9	17
Total	25	25	50

Tabla 1. Población sintomática respiratoria por edad y género. Datos corresponde a 50 de las 100 personas estudiadas

Se observó también leves cambios bronquíticos en el 10 % de la población menor de 40 años a pesar de no tener antecedentes de exposición a otros irritantes, lo que haría suponer que puede ser consecuencia directa de la exposición a la ceniza volcánica. En la población mayor de 40 años, el 46 % presentó cambios bronquíticos leves de los cuales el 17 % se observó en hombres y 29 % en mujeres. Asimismo, el 5 % de hombres y 10 % de mujeres presentaron cambios considerados como moderados (Tabla 2). Los cambios leves en ambos géneros se observan con mayor predominio en la población mayor de 40 años, lo que podría guardar relación con la larga exposición la ceniza volcánica y/o exposición a otros irritantes, lo que se podría estudiar a futuro en otro estudio.

En los datos espirométricos no se encontró un patrón obstructivo en ninguno de los casos estudiados, pero sí patrones restrictivos. De este modo se observó un patrón restrictivo leve en el 4 % de hombres y en 11 % de mujeres, mientras que 2 % de hombres y 6 % de mujeres tuvieron cambios restrictivos moderados y en el 2 % de mujeres se encontró cambios restrictivos graves. Estos porcentajes indican que aproximadamente el 25 % de la población debe consi-

derarse de alto riesgo de desarrollo de trastornos parenquimatosos e intersticiales, lo que requerirá la realización de otros exámenes como la tomografía axial computarizada, difusión pulmonar, etc. Finalmente, en cuanto a los cambios espirométricos, se observó predominio de cambios restrictivos leves en hombres mayores de 61 años y mujeres de 41 a 50 años (Tabla 3).

Edad	Hombres			Mujeres			Total
	CL	CM	CG	CL	CM	CG	
20-30	1	0	0	2	0	2	5
31-40	1	1	1	2	0	0	5
41-50	4	0	0	10	5	0	19
51-60	6	2	0	3	1	0	12
+ 61	5	2	0	12	5	0	24

Tabla 2. Cambios radiográficos por edad y género.
Abreviaciones: CL = cambios leves, CM = cambios moderados, CG = cambios graves

Edad	Mujeres			Hombres			Total
	RL	RM	RG	RL	RM	RG	
20-30	2	1	0	0	0	0	3
31-40	2	0	0	2	1	0	3
41-50	4	1	0	0	0	0	5
51-60	0	1	0	4	1	0	6
+ 61	3	3	2	4	2	0	8
Total	11	6	2	10	4	0	25

Tabla 3. Cambios espirométricos por edad y género.
Abreviaciones: RL = restricción leve, RM = restricción moderada, RG = restricción grave

4. Discusión

Los resultados de estudios relacionados con otras erupciones volcánicas en la región sugieren que las erupciones volcánicas afectan la calidad de vida de las personas en distintas formas. Un ejemplo de ello es la erupción del Cordón Caulle, que dejó secuelas generalizadas en la calidad de vida de las personas y posiblemente es su salud.(9,10) Por ejemplo un estudio perimental en ratones demostró que la exposición crónica a ceniza volcánica de la erupción del complejo Puyehue-Caulle se aso-

cia con una respuesta inflamatoria de la vía aérea.(11)

Asimismo, varios estudios que han evaluado la influencia de fenómenos volcánicos sobre la salud respiratoria han demostrado que existe un potencial tóxico de las partículas de ceniza.(12-15) En la erupción volcánica del Monte St. Helens del 18 de mayo de 1980, se observó por ejemplo un aumento en el número de pacientes con asma y bronquitis, padecimientos que se consideran factores de riesgo de otros problemas respiratorios.(16) Estos hallazgos están en concordancia con nuestro estudio donde observamos cambios bronquíticos en la personas expuestas a la ceniza del volcán Tungurahua.

La recurrencia de enfermedades respiratorias en la población es una de las consecuencias más frecuentes que se han observado con respecto al efecto de la exposición a ceniza volcánica.(17,18) De este modo se podría pensar que la exposición a ceniza volcánica junto con otras exposiciones ambientales, como en el caso de la población estudiada en el presente estudio podría potenciar este riesgo.(3,19-22) Es importante destacar que el informe de plan de contingencia volcánica del Tungurahua indica que las tasas de morbilidad y mortalidad se incrementaron.(23) De este modo se pudo apreciar un incremento en la infecciones de las vías respiratorias.

Una parte de estos datos podría explicarse en los hallazgos de nuestro estudio, que demostró cambios radiográficos y espirométricos en los sujetos estudiados, especialmente en edades más allá de los 40 años de edad. En relación a estos resultados, un estudio que evaluó la salud respiratoria en sujetos expuestos a la ceniza del volcán Tungurahua demostró concordancia con nuestros hallazgos.(24,25) En estos estudios se observó por ejemplo, mayor riesgo de alteraciones espirométricas en personas expuestas a la ceniza del volcán, así como también una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a cenizas y asma bronquial.

5. Conclusiones

El presente estudio muestra que la exposición a la ceniza del volcán Tungurahua se asocia a síntomas respiratorios, así como también a altera-

ciones radiográficas de los pulmones y cambios espirométricos. Estas alteraciones fueron más evidentes en mayores de 40 años, afectando con más frecuencia a las mujeres. Las alteraciones radiográficas sugirieron cambios bronquíticos y las espirométricas, patrón restrictivo.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a varias instituciones públicas y privadas que de uno u otro modo contribuyeron al presente trabajo de investigación, lo que incluye: CEBYCAM – CES, Caritas Alemana, Conferencia Episcopal Ecuatoriana, Universidad Nacional de Chimborazo, Hospital General Docente de Riobamba y ESPOCH. Todas estas instituciones con su apoyo tanto en infraestructura como contingente humano han sido pilar fundamental para la ejecución de este proyecto.

Conflictos de interés

El grupo de autores del artículo, declaran no tener conflicto alguno de interés.

Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista expresados e información recolectada son de entera responsabilidad del autor de este trabajo y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externas, se hizo de manera autofinanciada por los autores.

Referencias bibliográficas

- Rivera Tapia JA. La actividad volcánica y su relación con el medio ambiente y salud. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2004;47(5):200–3. Tomado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2004/un045e.pdf>
- Rahim K. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *Trenchless Technology Roadshow*. 2018.
- Bernard B, Telenchana E, Battaglia J, Hernandez S, Aguaiza S, Sierra D, et al. Erupción de febrero-marzo 2016 del volcán Tungurahua. 2017.
- Zabert I, Benítez S, Zabert GE, Wilson TM, Cole JW, Stewart C, et al. Ash storms: Impacts of wind-remobilised volcanic ash on rural communities and agriculture following the 1991 Hudson eruption, southern Patagonia, Chile. *Nat Hazards Earth Syst Sci* [Internet]. 2011 [cited 2018 Nov 28];73(3):200–3. Tomado de: <https://es.scribd.com/doc/52492103/ENFERMEDADES-INFECIOSAS-COMUNES-EN-EL-ECUADOR>
- Horwell CJ, Baxter PJ. The respiratory health hazards of volcanic ash: a review for volcanic risk mitigation. 2006;1–24.
- CEBYCAM - CES. Centro de desarrollo humano en cultura y economía solidaria de Penipe. Premio Reina Sofía de Rehabilitación y de Integración 2005 [Internet]. 2005;1–12. Tomado de: <http://sid.usal.es/idocs/F8/ART9425/CEB.pdf>
- Coordinación General de Planificación del MSP. Producción Estadística MSP 2006-2016 [Internet]. 2016. Tomado de: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2015/01/Producción-Estadística-2006-2016.pdf>
- Akematsu T, Dodson RF, Williams MG, Hurst GA. The short-term effects of volcanic ash on the small airways of the respiratory system. *Environ Res*. 1982;29(2):358–70.
- Forte P, Domínguez L, Bonadonna C, Lamberti MC, Gregg CE, Castro JM. Tormentas de ceniza volcánica en Patagonia: un peligro latente y subestimado. In: *Foro Internacional: Los volcanes y su impacto*. 2018. p. 5

10. Elissondo M, Baumann V, Bonadonna C, Pistolesi M, Cioni R, Bertagnini A, et al. Chronology and impact of the 2011 Cordón Caulle eruption, Chile. *Nat Hazards Earth Syst Sci.* 2016;16(3):675–704
11. Zabert I, Benítez S, Zabert GE. Prevalencia de síntomas de asma en niños expuestos a ceniza volcánica. *Rev am med respir [Internet].* 2015;15(4):306–13. Tomado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2015000400006
12. Damby DE, Horwell CJ, Baxter PJ, Delmelle P, Donaldson K, Dunster C, et al. The respiratory health hazard of tephra from the 2010 Centennial eruption of Merapi with implications for occupational mining of deposits. *J Volcanol Geotherm Res [Internet].* 2013;261:376–87. Tomado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvolgeores.2012.09.001>
13. Adler KB, Mossman BT, Butler GB, Jean LM, Craighead JE. Interaction of Mount St. Helens' volcanic ash with cells of the respiratory epithelium. *Environ Res.* 1984;35(2):346–61
14. Buist AS, Bernstein RS. Health effects of volcanoes: An approach to evaluating the health effects of an environmental hazard. *Am J Public Health.* 1986;76(SUPPL. 3):1–2
15. Wilson TM, Cole JW, Stewart C, Cronin SJ, Johnston DM. Ash storms: Impacts of wind-remobilised volcanic ash on rural communities and agriculture following the 1991 Hudson eruption, southern Patagonia, Chile. *Bull Volcanol.* 2011;73(3):223–39
16. Baxter PJ, Ing R, Falk H, Plikaytis B. Mount st. helens eruptions: The acute respiratory effects of volcanic ash in a north american community. *Arch Environ Health.* 1983;38(3):138–43
17. González R, Carranza E. Impacto de las erupciones volcánicas en la salud pública. In: III Congreso científico internacional Uniandes - Impacto de las investigaciones universitarias. 2015. p. 11
18. Acurio Mayorga D. Enfermedades infecciosas comunes en el Ecuador [Internet]. *Scribd.* 2011 [cited 2018 Nov 28]. Tomado de: <https://es.scribd.com/doc/52492103/ENFERMEDADES-INFECTIOSAS-COMUNES-EN-EL-ECUADOR>
19. Alvarez J. Influencia de la ceniza volcánica en la composición de la película lagrimal. 2009
20. Haro A. Evaluación del impacto ambiental en los pastizales producidos por el proceso eruptivo del volcán Tungurahua en la Hacienda Choglontus [Internet]. 2011. Tomado de: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01402390.2011.569130>
<http://proxy.library.upenn.edu:2195/doi/abs/10.1080/01402390.2011.569130>
21. Paladines Erreiz JL, Zamora Rosero CP. Impacto provocado por el volcán Tungurahua en la salud de los pobladores de Penipe durante el período eruptivo comprendido entre el año 2003-2010. *Pontif Univ Católica del Ecuador [Internet].* 2011 [cited 2018 Nov 28]; Tomado de: <http://repositorio.ausjal.org/handle/20.500.12032/419765>
22. EFE. Ecuador: Crecen actividad sísmica y nivel de azufre en Tungurahua | RPP Noticias [Internet]. [cited 2018 Nov 28]. Tomado de: <https://rpp.pe/lima/actualidad/ecuador-crecen-actividad-sismica-y-nivel-de-azufre-en-tungurahua-noticia-683416>
23. Ministerio de Salud Pública. Plan de contingencia volcánica Área No. 6 Guano Penipe 20077. 2007.

24. Cifuentes C, Alvarado A. Efectos en la salud respiratoria de las comunidades de Pillate, Manzano y Choguntus expuestas crónicamente a la inhalación de ceniza del volcán Tungurahua [Internet]. 2015. Tomado de: [http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/3225/1/UDLA-EC-TMC-2015-04\(S\).pdf](http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/3225/1/UDLA-EC-TMC-2015-04(S).pdf)
25. Cifuentes C, Luis A, Naranjo A, Naranjo C, Acosta A, Chamba F. Asociación entre alteraciones respiratorias 1. Moreira C, Carolina A, Aguirre A, et al. Asociación entre alteraciones respiratorias. Red Rev Científicas América Lat el Caribe, España y Port. 2017;36(6):148–52. 14. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia en la Salud Pública Ecuador [Internet]. MSP Ecuador. 2016 [cited 18 September 2018]

Determinación del índice de masa corporal y tasa metabólica basal en estudiantes de medicina de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH)

(Determinati on of body mass index and basal metabolic rate in medical students of la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH))

Silvana Paola Ocaña Coello^{(1)*}, Angel Floresmilo Parreño Urquizo⁽²⁾

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Ecuador, ECU60106, www.esPOCH.edu.ec

(2) Carrera de Promoción y Cuidados de la Salud, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Ecuador, ECU60106, www.esPOCH.edu.ec

*Correspondencia: Ing. Ocaña Coello. Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Ecuador, Panamericana km 1 ½, ECU60155. Correo electrónico: socana@esPOCH.edu.ec

Artí culo recibido: 20.06.2018. Artí culo aceptado: 31.08.2018

RESUMEN

Introducción: El sobrepeso y la obesidad están estrechamente ligados al consumo de calorías y consti tuyen un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedades crónicas. Es importante controlar el consumo de calorías para que no sea excesivo y armonice con las necesidades del organismo. **Objeti vo:** Determinar la prevalencia de sobrepeso y obesidad a través del cálculo del índice de masa corporal (IMC) y tasa metabólica basal (TMB) en estudiantes de medicina de tercer semestre de la ESPOCH. Determinar si el aporte energético de los estudiantes se ajusta a lo recomendado según su género, edad y acti vidad física. **Metodología:** Se tomó medidas antropométricas y recolectó datos demográficos en una muestra de estudiantes de tercer semestre de medicina de la ESPOCH (n = 69). Se calculó el IMC y TMB. Se recolectó datos de aporte energético de dos estudiantes, un hombre y una mujer. **Resultados:** Según el IMC, en el 10.1 % (n = 7) se observó sobrepeso tipo I y en el 7.3 % (n = 5) sobrepeso tipo II. El promedio del IMC y tasa metabólica basal fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (IMC: 23.1 Kg/m² vs. 22.0 Kg/m²; TMB: 1689.7 vs. 1431.2). El aporte de calorías en los dos estudiantes estuvo acorde a lo recomendado para su edad, peso y talla. **Conclusiones:** La prevalencia de sobrepeso en la muestra de estudiantes fue del 17.4 %. No se observaron personas con obesidad. El aporte calórico en los dos individuos analizados estuvo acorde a su TMB.

Palabras clave: metabolismo basal, índice de masa corporal, obesidad, sobrepeso

ABSTRACT

Introducti on: Overweight and obesity are closely related to the consumpti on of calories and consti tute an important risk factor for the development of chronic diseases. It is important to control the consumpti on of calories for it does not become excessive and is consistent with the needs of the organism. **Objecti ve:** Determine the prevalence of overweight and obesity by determining body mass index (BMI) alongside basal metabolic rate (BMR) in medical students of third semester of the ESPOCH. Determine wether their energy intake is consistent with that recomended according their age, gender and physical acti vity. **Methodology:** We measured anthropometric dimenti ons and collected demographic data from a sample of medical students of third semester of the ESPOCH (n = 69). We calculated BMI and BMR. We collected data about calory intake of two students, one male and one female. **Results:** According to the BMI, in 10.1 % (n = 7) we observed overweight type I and in 7.3 % (n = 5) overweight type II. BMI and BMR average was higher among males in comparison to females (BMI: 23.1 Kg/m² vs. 22.0 Kg/m²; BMR: 1689.7 vs. 1431.2). Calory intake in both estudes was consistent with that recomended for their age, weight and height. **Conclusions:** The prevalence of overweight in the sample was 17.4 %. We did not identi fy students with obesity. Calory intake in both subjects was in accordance with their BMR.

Key words: basal metabolism, body mass index, obesity, overweight

1. Introducción

El sobrepeso y la obesidad se definen como la excesiva o anormal acumulación de grasa en el organismo, lo que puede tener graves consecuencias sobre la salud. La OMS define el sobrepeso en adultos como un IMC mayor o igual a 25 Kg/m² y la obesidad como un IMC mayor o igual a 30 Kg/m².(1) La obesidad y sobrepeso pueden llevar al desarrollo de graves problemas de salud, lo que incluye: enfermedades cardiovasculares, trastornos musculoesqueléticos, diferentes tipos de cáncer, diabetes tipo 2, entre otros.(1,13,4) En las últimas décadas el estilo de vida ha sufrido grandes cambios especialmente con respecto a la alimentación, actividad física y aislamiento individual.(1) Estos cambios en el estilo de vida están provocando un alarmante aumento del número de personas con problemas de sobrepeso y obesidad.(4,5)

El metabolismo basal es el valor mínimo de energía necesaria para que las células del organismo cumplan sus funciones de manera adecuada y requiere el 60-70 % de las calorías totales que nuestro cuerpo consume diariamente.(6) A nivel celular esta energía se utiliza en reacciones químicas esenciales, como es el caso de la respiración celular, proceso que proporciona energía utilizable por la célula en forma de trifosfato de adenosina (ATP).(7) Como claro ejemplo del metabolismo basal está el caso del coma: una persona «en coma» a pesar de estar inactiva y no responder a estímulos externos, necesita aporte de alimentos para que sus funciones vitales básicas se mantengan.(8) El metabolismo basal depende de varios factores como sexo, talla, peso, edad, actividad física, temperatura del entorno, niveles de estrés, entre otros.(9)

La TMB disminuye con la edad y con la pérdida de masa corporal y se incrementa con el aumento de la masa muscular. El metabolismo basal se incrementa hasta 40 veces por arriba de lo normal cuando se lleva a cabo actividades físicas intensas.(10) En casos de sobretensión o estrés, la porción simpática del sistema nervioso autónomo experimenta estimulación y los nervios liberan noradrenalina sustancia que incrementa el metabolismo celular hasta en 160 veces. Además de la noradrenalina otras

dos hormonas ejercen influencia en el metabolismo basal: la adrenalina sintetizada por las glándulas suprarrenales y las hormonas tiroideas que se producen en la glándula homónima.(11,12) Finalmente por cada grado centígrado de elevación de la temperatura, se aceleran las reacciones químicas en un 10%.

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es el desequilibrio energético entre las calorías que se consumen y las calorías que el organismo utiliza para su metabolismo basal.(1) Para tener un balance energético y no desarrollar sobrepeso y obesidad es necesario consumir las mismas calorías que el organismo gasta a diario, es decir las calorías necesarias para mantener el metabolismo basal. Los distintos tipos de alimentos aportan con cierto número de calorías dependiendo de su naturaleza química. Por ejemplo, los azúcares aportan 4 calorías por gramo, las proteínas 4 por gramo y las grasas 9 por gramo.(13) El aporte energético que se recomienda para mantenerse saludable varía de acuerdo al sexo, la edad de la persona y estado de embarazo (Tabla 1).

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los estudiantes de medicina de tercer semestre de la ESPOCH y determinar en dos estudiantes de distinto sexo si su aporte energético está acorde con las recomendaciones internacionales.

Categoría	Edad (años)	Peso		Necesidades energéticas (kcal)	
		(kg)	(lb)	Promedio	Rango
Varones	23-50	70	154	2900	2300 - 3100
Mujeres				2200	
Embarazadas	23-50	55	120	+300	1600 - 2400
Lactando				+500	

Tabla 1. Aporte energético recomendado en hombres y mujeres. Tabla elaborada en base a las recomendaciones del Food and Nutrition Board del National Research Council y National Academy of Sciences.(14)

2. Métodos

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal. De los 85 estudiantes de medicina de tercer semestre se seleccionó de forma aleatoria una muestra de 69 estudiantes. El tamaño de la muestra se calculó en base a una fórmula establecida para poblaciones finitas, con un nivel de confianza del 95 % (Z = 1.96), un universo igual al número de estudiantes de

tecer semestre (N = 85), una probabilidad a favor y en contra de que el evento ocurra igual a 0.5 y un error de estimación igual a 0.05. Siguiendo protocolos ya establecidos se procedió a tomar medidas antropométricas de los estudiantes. Para la toma de peso se usó una báscula y para la talla un tallímetro, cuyos valores se registraron en una hoja de cálculo previamente elaborada. A través de cuestionarios se registraron datos demográficos como edad y sexo. Una vez recogidos los datos se procedió al cálculo del IMC y TMB.

2.1 Cálculo del IMC

El IMC se calculó en base de la fórmula $IMC = \text{peso}/(\text{estatura})^2$. La clasificación del estado nutricional de los sujetos según su IMC se hizo en base a los criterios de la OMS. Dicha clasificación se hizo de la siguiente manera: bajo peso con un $IMC < 18.5$; peso normal con un $IMC \geq 18.5$ y < 25 ; sobrepeso grado I con un $IMC \geq 25$ y < 27 ; sobrepeso grado II con un $IMC \geq 27$ y < 30 ; obesidad tipo I con un $IMC \geq 30$ y < 35 ; obesidad tipo II con un $IMC \geq 35$ y < 40 ; obesidad tipo III con un $IMC \geq 40$ y < 50 y obesidad tipo IV con un $IMC \geq 50$.(15) El IMC se calculó para todos los individuos de la muestra (n = 69).

2.2 Cálculo del metabolismo basal

El metabolismo basal se calculó en kilocalorías. (Kcal)/min utilizando fórmulas de regresión lineal múltiple ya establecidas, considerando el sexo, talla y peso.(16) Una vez calculado el metabolismo basal en Kcal/min se procedió a calcular las necesidades diarias según la actividad física del individuo.

Las fórmulas de regresión lineal utilizadas según el sexo de los dos individuos estudiados se describen a continuación.(17)

Kcal/min (mujeres) =

$655.096 + 9.463 * \text{peso en Kg} + 1.850 * \text{talla en cm} - 4.676 * \text{edad en años}$

Kcal/min (hombres) =

$66.473 + 13.751 * \text{peso en kg} + 5.003 * \text{talla en cm} - 6.755 * \text{edad en años}$

Los resultados obtenidos fueron luego multiplicados por constantes para calcular las kcal diarias necesarias según la actividad física utilizando los factores de multiplicación que se describen a continuación.(18)

Poca o ninguna: 1.20

Ligera (1 - 3 días de ejercicio a la semana): 1.38

Moderada (3 - 5 días de ejercicio a la semana): 1.55

Fuerte (6 - 7 días de ejercicio a la semana): 1.73

Intensa (ejercicio dos veces al día): 1.90

3. Resultados

En la Tabla 2 se observan los datos demográficos y antropométricos obtenidos de la muestra de estudiantes medicina de tercer semestre de la ESPOCH (n = 69). Se puede observar además que la edad promedio de los estudiantes participantes en el estudio fue de 20.07 años, teniendo más años y mayor dispersión de datos con respecto a la edad los hombres en relación a las mujeres. Algo similar ocurrió con los datos de estatura, peso, IMC y TMB, en todos los casos los promedios y desviaciones estándar son mayores en los hombres en comparación con las mujeres (Tabla 2). Así por ejemplo se observó que el IMC es aproximadamente un punto mayor en hombres que en mujeres (23.1 vs. 22.0 Kg/m²), lo mismo ocurre con la TMB diaria que es aproximadamente 259 puntos más alta en hombres (1689.7 vs. 1431.2) (Tabla 2).

Los datos en cuanto al IMC muestran que la mayor parte de los estudiantes tienen un adecuado estado nutricional. Es decir, en 52 de los 69 estudiantes (75.4 %), se observó un $IMC \geq 18.5$ y < 25 Kg/m². Un 7.3 % (n = 5) mostró bajo peso, es decir un $IMC < 18.5$ Kg/m². Un 10.1 % (n = 7) mostró sobrepeso tipo I, es decir un $IMC \geq 25$ y < 27 Kg/m² y un 7.3 % (n = 5) mostró sobrepeso tipo II, es decir un $IMC \geq 27$ y < 30 Kg/m². Estos datos muestran que la prevalencia de sobrepeso en la muestra fue del 17.4 % en contraste con la de bajo peso que fue del 7.3 %. Podemos destacar que en la muestra no se registraron casos de obesidad.

	Masculino					Femenino				
	Edad (años)	Estatura (m)	Peso (kg)	IMC	TMB	Edad (años)	Estatura (m)	Peso (kg)	IMC	TMB
Promedio	20.7	1.7	66.2	23.2	1689.7	19.4	1.6	54.8	22.0	1431.2
DE	2.8	0.1	9.8	2.6	153.1	0.8	0.1	7.8	3.0	131.1

Tabla 2. Datos antropométricos y demográficos de la población. Se observan los datos tanto para hombres como para mujeres. El IMC se expresa en Kg/m² y la TMB en kcal/día. Abreviaciones: m = metros; kg = kilogramos; IMC = índice de masa corporal; TMB = tasa metabólica basal

Para tener una idea del aporte calórico diario de los estudiantes de medicina se entrevistó a dos de ellos, hombre y mujer, en cuanto a sus comidas diarias. En las tablas 3 y 4 se puede observar en qué consistió su desayuno, almuerzo y merienda. De este modo se puede observar que el aporte calórico de la mujer entrevistada fue de 1611 kcal y del hombre 2946 kcal (Tabla 3 y Tabla 4). Para saber si el consumo diario de calorías estuvo acorde al recomendado para su sexo, edad, peso y talla se calculó su TMB de la siguiente manera:

Kcal/min (mujer) =

$$655.096 + 9.463 * 48.1 + 1.850 * 156 - 4.676 * 19 = 1310$$

Kcal/min (hombre) =

$$66.473 + 13.751 * 67 + 5.003 * 175 - 6.755 * 19 = 1735$$

Se observó que la TMB para la mujer fue de 1310 kcal/min y la del hombre fue 1735 kcal/min.

Con esos datos se procedió a calcular la TMB diaria para cada uno según su actividad física. En el caso de la mujer fue 1572 kcal/día en reposo, 1703 kcal/día en actividad ligera, 1965 kcal/día en actividad moderada, 2227 kcal/día en actividad fuerte y 2620 kcal/día en actividad intensa. La TMB para el hombre según su actividad física fue 2082 kcal/día en reposo, 2256 kcal/día en actividad ligera, 2604 kcal/día en actividad moderada, 2993 kcal/día en actividad fuerte y 3470 kcal/día en actividad intensa.

4. Discusión

De los datos obtenidos se puede observar que según el IMC la mayor parte de los sujetos de la muestra se mantiene en un peso adecuado o normal, lo que sugiere que en estas personas la cantidad de calorías que consumen diariamente no sobrepasa sus necesidades diarias. (19) Esto se corroboró al entrevistar a dos personas de distinto sexo de la muestra para determinar que cantidad de calorías consumían diariamente y contrastar esos datos con las TMB que se calcularon para cada uno de ellos según su edad, peso, tall y actividad física. Sin embargo y

Desayuno		Almuerzo		Merienda	
Tipo de comida	kcal	Tipo de comida	kcal	Tipo de comida	kcal
1 taza de café	15	Sopa	250	Ensalada	100
Huevos	162	Arroz	500	Proteína (carne, pollo, pescado)	200
Jugo de fruta o fruta picada	100	Ensalada	100	Jugo de fruta	42
		Pollo	100		
		Jugo de fruta	42		
Subtotal	277		992		342

Tabla 3. Valores aproximados de una ingesta diaria en la mujer entrevistada. Se trataba de una mujer de 19 años, 48.1 kg de peso y 1.56 m de estatura. El consumo total de calorías en este caso se calculó en 1611 kcal

Desayuno		Almuerzo		Merienda	
Tipo de comida	kcal	Tipo de comida	kcal	Tipo de comida	kcal
2 sánduches de pan con queso	650	Chuleta asada	330	2 bolones de verde con queso	300
Huevos	162	Ensalada de aguacate con tomate	50	Café	300
Té	300	Arroz	712		
		Maduros fritos	100		
		Jugo (extracto de naranja)	42		
Subtotal	1112		1234		600

Tabla 4. Valores aproximados de una ingesta diaria en el hombre entrevistado. Se trataba de un hombre de 19 años, 67 kg de peso y 1.75 m de estatura. El consumo total de calorías en este caso se calculó en 2946 kcal

considerando que sólo se recolectó información de dos estudiantes de distinto sexo de la muestra se debe aclarar que estos hallazgos en ningún caso son representativos de la población. (20) Sin embargo, fue alarmante observar que aproximadamente un 25 % de la población tuvo un peso no adecuado, siendo este demasiado bajo en el 7.3 % o demasiado alto en el 17.4 % de la muestra. Estos hallazgos sugieren que al menos una cuarta parte de los estudiantes de la muestra debe mejorar sus hábitos alimentarios aumentando o disminuyendo su ingesta de alimentos según sea su caso.(21)

La diferencia de metabolismo basal entre ambos individuos se debe a la influencia de su sexo, peso y estatura. Como se pudo observar la TMB fue mayor en el hombre que en la mujer, lo que significa que el consumo de energía en el primero debe también ser mucho mayor. Hay que notar además que la TMB también varía de acuerdo a la actividad física que se realiza, incrementándose a la par que ésta. De este modo, la ingesta de alimentos debe estar equilibrada con el sexo, peso estatura y actividad física del individuo para evitar desnutrición o sobrepeso. En nuestro caso pudimos observar que las personas de distinto sexo que entrevistamos reportaron haber consumido una dieta que estuvo acorde a su TMB.(22)

El metabolismo basal corresponde a las calorías que deberíamos consumir según la necesidad

del organismo y la actividad que estemos realizando, por lo se deduce que la diferencia entre ambos individuos se basa en las constantes y los factores de multiplicación de las ecuaciones de regresión lineal que se usaron para calcular la TMB.(23) Aunque una persona se encuentre en reposo seguirá consumiendo calorías para poder mantener sus funciones básicas, lo que incluye la respiración o el bombeo de sangre por parte del corazón. En estas funciones es necesaria la transformación de los elementos obtenidos de la dieta en energía utilizable por las células en forma de ATP para que éstas puedan realizar su propios procesos metabólicos, lo que incluye glucolisis, ciclo de Krebs, cadena de transporte de electrones, etc. De esta forma el ATP constituye la principal fuente energética a nivel celular.(24)

Pasar de reposo a una actividad ligera, moderada o intensa conlleva mayor consumo calórico, lo que implica que la TMB en estos casos también aumenta.(25) En diversas actividades como hablar, pensar, caminar, hacer deporte, etc., no solo se involucran las funciones básicas de respiración y bombeo de sangre, también es necesaria la actividad muscular y nerviosa, todo con el fin de cumplir con la actividad deseada y hacerla de la mejor forma posible. De este modo, pasar del reposo a la actividad física empuja al organismo a sintetizar energía para compensar la que se pierde debido al MB y la actividad física realizada.(26)

El sobrepeso y la obesidad surgen de una mala educación alimentaria, especialmente en adolescentes y jóvenes que deben abandonar sus hogares por estudio, trabajo, etc. Según la OMS, la causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es el desequilibrio entre la ingesta y gasto calórico. De esta manera, el aumento de casos de sobrepeso y obesidad puede atribuirse a una tendencia mundial a ingerir alimentos hipercalóricos con abundantes grasas y azúcares, pero con escasas vitaminas, minerales y otros micronutrientes saludables. Asimismo, otro factor importante constituye la tendencia a la disminución de la actividad física debido al aumento de la naturaleza sedentaria de muchas actividades recreativas, el cambio de los modos de transporte y la creciente urbanización.(1,2)

Estudios previos muestran prevalencias mayores de sobrepeso e incluso obesidad en estudiantes de medicina. Por ejemplo, en un estudio realizado en 75 estudiantes peruanos se encontró que 30 (40 %) presentaron sobrepeso u obesidad, de los cuales 23 (77 %) fueron hombres. El análisis bivariado del mismo estudio mostró una asociación estadísticamente significativa entre sobrepeso u obesidad y sexo masculino, tiempo de comer menor a 20 minutos, comer fuera de casa, consumo de alcohol y consumo de tabaco.(27) Nuestros hallazgos también contrastan con otro estudio realizado en estudiantes de medicina venezolanos que mostró una prevalencia de obesidad del 38%. Según el mismo estudio la obesidad afectó con más frecuencia a mujeres en comparación con hombres. Además se observó que en los hogares de los estudiantes evaluados el 68 % vivían en la pobreza y el 67 % era sedentario.(28)

5. Conclusiones

La prevalencia de sobrepeso tipo I y II en la muestra de estudiantes fue del 17 %. El aporte calórico en los dos individuos analizados estuvo acorde a su TMB. El presente estudio constituye un punto de partida para incentivar una investigación más profunda de las causas socio-demográficas y de estilo de vida que se asocian a problemas de bajo peso, sobrepeso y obesidad en estudiantes de medicina.

Agradecimientos

El agradecimiento sincero a la revista La ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición, de la Facultad de Salud Pública por permitirnos la publicación de los resultados de la presente investigación, la misma que constituye un aporte clave al cuidado de la salud.

Conflictos de interés

El grupo de autores del artículo, declaran no tener conflicto alguno de interés.

Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista expresados e información recolectada son de entera responsabilidad del autor de este trabajo y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externas, se hizo de manera autofinanciada por los autores.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. OMS; 2018 [citado 10 octubre 2017]. Tomado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales. Una mina de información sobre la salud pública mundial [Internet]. OMS; 2014 [citado 10 octubre 2017]. Tomado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112817/1/WHO_HIS_HSI_14.1_spa.pdf
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [Internet]. 2013 [citado 10 octubre 2017]. Tomado de: <https://www.unicef.org/ecuador/esanut-2011-2013.pdf>

4. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Julio [citado 20 octubre 2017];122(1)
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Epidemiológico Enfermedades Crónicas [Internet]. [citado 24 octubre 2017]. Tomado de: <http://public.tableausoftware.com/views/cronicas/CASOSPORPROVINCIA?:embed=y>
6. Joffres M, Shields M, Tremblay M, Gorber S. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, Control, and Awareness in the Canadian Health Measures Survey. *Can J Public Health* [Internet]. 2013;104(3):252-257
7. Gaw A, Murphy M, Srivastava R, Cowan R. *Bioquímica Clínica*. 5ta ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 132-135
8. Werner ME. *Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida*. Barcelona: Reverté; 2008. p. 549-562
9. Hicks J. *Bioquímica*. 1era ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2002. p. 127-130
10. Fox SI. *Fisiología Humana*. 10ma ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2008
11. Horton RH, Moran LA, Scrimgeour GK, Perry MD, Rawn DJ. *Principios de Bioquímica*. 4ta ed. México: Pearson Education; 2008
12. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 13ava ed. Madrid: Elsevier; 2016
13. González A. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. España: Elsevier; 2010
14. Devlin T. *Bioquímica Texto de Aplicaciones Clínicas*. Barcelona: Reverté; 2004
15. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. IMC [Internet]. 2018 [citado 10 octubre 2018]. Tomado de: <https://www.seedo.es/index.php/pacientes/calculo-imc>
16. Gil A. *Tratado de Nutrición*. 2da ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2010
17. Universidad Nacional de Colombia. Ecuación Harris-Benedict [Internet]. 2018 [citado 10 octubre 2018]. Tomado de: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/24108/38990>
18. NutriKaizen. Factor de Actividad física [Internet]. 2018 [citado 10 Marzo 2018]. Tomado de: <https://nutrikaizen.com/calcular-tus-necesidades-energeticas/>
19. Voet D, Voet JG. *Bioquímica*. México: Editorial Médica Panamericana; 2010
20. Mataix J, Martínez JA. *Balance de energía corporal. Nutrición y alimentación humana*. Barcelona: Ergon; 2006
21. Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr* [Internet]. 2005;8:1133-1152
22. Lukaski HC. Evaluation of body composition: why and how?. *Mediterr J Nutr Metab* [Internet]. 2009;2:1-10
23. McKee T. *Bioquímica las bases moleculares de la vida*. México: McGraw Hill Interamericana; 2014
24. Zarza E. *Introducción a la Bioquímica*. México: Trillas; 2015
25. Stryer L. *Bioquímica con aplicaciones clínicas*. Barcelona: Reverté; 2016

26. Tymoczko J. Bioquímica curso básico. Barcelona: Reverté; 2014
27. Torres-Roman JS, Helguero-Santín L, Bazalar-Palacios J, Avilez JL, Dávila-Hernández CA. Sobrepeso y obesidad en estudiantes de medicina. ¿Un nuevo reto al sistema de salud peruano?. Salud Pública de México [Internet]. 2017;59(3):207-208. Tomado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342017000300207
28. Oviedo G, Marcano M, Morón-de Salim A. Estado nutricional en estudiantes de medicina, estrato social y actividad física. SALUS [Internet]. 2012;16:58-63. Tomado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3759/375939023010.pdf>

Desarrollo y Aplicación de Nanopartículas en la Anticoncepción del Nuevo Milenio

(Development and Application of Nanoparticles in the Contraception of the New Millennium)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{(1)(2)*}, Leslie Grisel Cuzco Macías⁽¹⁾, Nataly Gissela Cepeda Auquilla⁽¹⁾, Lidia Monserrath Cabay Cepeda⁽¹⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) COLPMED Centro Hospital, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Enrique Naranjo Logroño, Director médico COLPOMED Centro Hospital, Junín 26-18 y García Moreno, Riobamba, Ecuador, teléfono: +593 998 95 3486, correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

Artículo recibido el 7.06.2018. Artículo aceptado el 8.10.2018

RESUMEN

Introducción: La nanotecnología es un nuevo campo de estudio y de exploración en la Medicina que además nos ofrece grandes oportunidades y aplicaciones en Anticoncepción evitando además de los embarazos, la propagación de infecciones de transmisión sexual y las complicaciones asociadas a corto y a largo plazo en la población vulnerable. **Método:** El presente trabajo es una revisión de la literatura. Los artículos revisados se obtuvieron de Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Elsevier, Biblioteca Virtual en Salud, Medigraphic. **Resultados y discusión:** La nanotecnología aplicada en la anticoncepción reproductiva tiene como finalidad evitar la fecundación del óvulo, ya que hoy en día no es un método exclusivo de las mujeres, si bien es cierto la población cuenta con mayor variedad de los mismos. **Conclusiones:** La nanotecnología se está convirtiendo en una herramienta cada vez más esencial en el campo de la medicina, al participar en la anticoncepción, y al combatir enfermedades de transmisión sexual.

Palabras clave: nanomedicina, anticoncepción, enfermedades de transmisión sexual

ABSTRACT

Background: Nanotechnology is a new field of study and exploration in medicine that also offers us great opportunities and applications in contraception, preventing the spread of sexually transmitted infections and the associated short and long-term complications in the vulnerable population. **Objective:** To know about the advances of nanotechnology in contraception, achieved in the last decade. **Methodology:** The present work is a literature review. Reviewed articles were obtained from Pubmed, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Elsevier, Virtual Health Library, Medigraphic. **Results and discussion:** Applied nanotechnology in reproductive contraception has the purpose of avoiding fertilization of the ovule, since nowadays it is not an exclusive method for women, although it is true that the population has a greater variety of them. **Conclusions:** Nanotechnology is becoming an increasingly essential tool in the field of medicine, by participating in contraception, and by combating sexually transmitted diseases.

Keywords: nanomedicine, contraception, sexually transmitted diseases

1. Introducción

El hombre ha intentado crear métodos y técnicas para evitar la gestación y enfermedades de transmisión sexual desde épocas inmemoriales, encontrándose descripciones desde hace miles de años, con descripciones desde la era de Pericles en la antigua Atenas, hasta la actualidad (Tabla 1).(1) El campo de la medicina, al igual que otras ciencias se ha beneficiado de actualizaciones y nuevas técnicas de diagnóstico, tratamiento y prevención de diferentes entidades clínicas. Con el apoyo de la nanotecnología como herramienta para lograr dichos objetivos, la práctica clínica ha conseguido ofertar un mejor servicio médico asegurando a los pacientes una mayor eficacia en los métodos de tratamiento, dando lugar a una nueva rama de la ciencia en el arte de curar, que se la ha reconocido como nano-medicina.

El término nanotecnología fue acuñado por primera vez en 1974 por el profesor Taniguchi Norio, sin embargo, es el físico estadounidense Richard Feynman, considerado como el padre de la Nano-ciencia, quien propuso fabricar productos mediante un reordenamiento de átomos y moléculas. Por ello, se la define como la ciencia encargada del diseño de estructuras y sistemas con propiedades y funciones preestablecidas, a través de la manipulación de la materia ínfimamente pequeña, 1 a 100 nm (1 nm = 10⁻⁹ m) dimensiones, donde las propiedades físicas, químicas y biológicas de los elementos cambian completamente aun cuando parecería ser un obstáculo difícil de enfrentar.

Hoy por hoy con el desarrollo de la investigación el manejo de las moléculas y átomos se está convirtiendo en una realidad tangible, permitiendo a través de la nanotecnología, interactuar a nivel molecular y celular con un alto grado de especificidad. (2) Esta ciencia, al igual que las demás cuenta con distintas ramas, entre ellas la Nanomedicina cuya aplicación tiene como meta aportar en el diagnóstico, tratamiento, monitoreo y control de los sistemas biológicos. A su vez, se halla dividida en tres sub-ramas comprendidas por el nano-diagnóstico, la liberación controlada de fármacos y la medicina regenerativa.(3,4)

Son pocos los estudios e investigaciones reali-

zados acerca del uso de la nanotecnología en la anticoncepción, justificado probablemente por ser una de sus aplicaciones más recientes. Se han encontrado estudios acerca del uso de nano-partículas de metales como agentes para lograr la anticoncepción tanto masculina como femenina, incluso trabajando con fines profilácticos y terapéuticos para las infecciones de transmisión sexual (ITS) como el herpes e incluso el VIH, mismos que muestran los alcances logrados en medicina gracias a la aplicación de esta tecnología.

Distintos tipos de nano-partículas son aplicables dentro de la medicina, a saber, nano-partículas terapéuticas y de diagnóstico, que a su vez son de dos clases, unas de composición orgánica como poliméricas, liposomas, micelas, etc., cuyas aplicaciones van desde la vacunación hasta la hemostasis, sistemas de administración de depósito de fármacos con larga duración y agentes tópicos para la administración sistémica a través de la piel. Y por otro lado, las nano-partículas inorgánicas que corresponden a metales como oro, plata, óxido de hierro, entre otras, que se han desarrollado en la clínica para una variedad de aplicaciones que incluyen la anticoncepción, la obtención de imágenes de ganglios linfáticos centinela intraoperatorios y ablación térmica de tumores.

Los metales nobles han sido empleados para el tratamiento de distintas entidades clínicas sobretodo de tipo infeccioso; de manera que también forman parte de las distintas nano-partículas aplicables en medicina. Debido a su pequeño tamaño, las nano-partículas pueden interactuar fácilmente con biomoléculas tanto en la superficie como en el interior de las células, produciendo mejores señales y aumentando la especificidad del objetivo para el diagnóstico y la terapéutica.(5) De ello parte el objetivo de la presente revisión bibliográfica, dar a conocer los avances en nanotecnología para alcanzar la anticoncepción, así como sus aplicaciones adicionales en cuanto a salud sexual.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el desarrollo y aplicación de nano-partículas en la anticoncepción, en internet. La búsqueda se

Fecha	Dato histórico
VIII a.C.	Libro "Las enfermedades de las mujeres" por Hipócrates: el momento fértil se produce después de la menstruación
1850 a.C.	Egipto papiro de Petri: mezcla de estiércol de cocodrilo y miel colocado en la vagina femenina antes del coito. También se aconsejaban los lavados vaginales con miel y bicarbonato de sodio
1550 a.C.	Libro médico "Papyrus Ebers": un tampón de goma arábiga y dátiles inhibe la fecundación durante tres años
384 - 323 a.C.	Libro "Historia de los animales" por Aristóteles: ungüentos que se ponen en las paredes vaginales de aceite de cedro, aceite de oliva o incienso
Siglo II d.C.	Primera mención de "condón": Leyenda de Minos y Pasiphae escrita por Antoninus Liberalis
Siglo X	Médico persa Al-Akawayni: realizó una vaina peneana, hecha de vesícula biliar animal
1642 - 1646	Primeros preservativos sobrevivientes hechos de membranas animales, cada vez más populares para la prevención de enfermedades venéreas
1855	Condomes de goma
1930	Condomes hechos de látex
2015	Avances científicos de preservativos y otros métodos anticonceptivos con nanotecnología

Tabla 1. Breve Historia de los Anticonceptivos. Diferentes nociones de anticoncepción desde el siglo VIII a.C. hasta el 2015. (1,6,7)

orientó a los artículos publicados fundamentalmente durante el periodo comprendido entre el 1 marzo de 2013 a 31 marzo de 2018. Se excluyeron todo tipo de estudios de nanotecnología no relacionados con anticoncepción, y se incluyeron aquellos que abarcaron temas del uso de nano-partículas para dicho fin, así como temas adicionales sobre su aplicación en la prevención de enfermedades de transmisión sexual. Como resultado de ello se obtuvieron 27 artículos, de los cuales, por el proceso de tamizaje establecido, objetando mantener en la revisión aquellos que centren su descripción en el tema de estudio, se han circunscrito 25 artículos, de tipo experimental en su mayoría. Se utilizó como buscadores Pubmed, Cochrane, Nature, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Elsevier, Biblioteca Virtual en Salud, Medigraphic. Los descriptores empleados fueron: nanomedicina, nanopartículas de plata, anticoncepción, enfermedades de transmisión sexual. Se realizó una síntesis narrativa de la información obtenida.

3. Resultados y discusión

Al ser comparados los métodos anticonceptivos actuales con los próximos, estos últimos representan una mayor ventaja desde cualquier perspectiva que se desee analizar, por ejemplo, el uso de preservativo a pesar de resultar fácil y

de uso frecuente, no garantiza el 100% de seguridad de no adquirir ITS y anticoncepción, ya que se ha demostrado que son atribuibles a fallas del 20%, incluyendo roturas. El recubrimiento de los preservativos con nano-partículas promete ser un método eficaz para reducir el riesgo de su rotura y de la transmisión del VIH/ITS durante las relaciones sexuales.(8) De tal manera, se ha demostrado que las Nanopartículas de Plata (AgNPs) se unen a los sitios VIH-CD4, lo que previene su fusión, por lo tanto, altera los procesos de replicación viral. Sumándose el hecho que el preservativo de poliuretano revestido con AgNPs ha mostrado tener efectos inhibidores, con actividad bactericida, antifúngica, antiinflamatoria, antiviral y antiplaquetaria, proporcionando así otra línea de defensa microbiana.(9-11)

Actualmente, existe gran variedad de métodos anticonceptivos sumados los femeninos y masculinos, cuyo uso ofrece gran cantidad de ventajas que van más allá de la prevención de un embarazo no deseado, sino que además contribuyen a garantizar un periodo intergestacional adecuado, disminución de la mortalidad materna e infantil y mejoramiento de la calidad de vida de las mujeres usuarias de dichos métodos. (12)

3.1. Descripción de estudios

Actualmente en nuestro medio, escuchar la palabra nanotecnología resulta nuevo, más aún su aplicación en la medicina, se convierte en una utopía, teniendo en cuenta que se ha desarrollado desde hace más de sesenta años. Acerca del uso de la nanotecnología para la anticoncepción, es importante entender que su finalidad es evitar la fecundación del óvulo, o su implantación al endometrio.

3.2. Alternativas de aplicación de nano-partículas en métodos anticonceptivos

En un estudio en ratones acerca de la aplicación de biomateriales poliméricos biodegradables en diferentes formas para la anticoncepción de acción prolongada, muestra que los mismos, son candidatos prometedores para resolver los desafíos de baja solubilidad, baja permeabilidad y liberación sostenida de medicamentos anticonceptivos. De igual forma, otro equipo de investigación intenta desarrollar un sistema anticonceptivo inyectable que contenga levonorgestrel que permanezca en el organismo por cinco meses o más, después de su inyección única busca ayudar a reducir los embarazos no deseados siempre que exista un alto cumplimiento del paciente y teniendo como ventaja un bajo costo.(13) La Universidad de California plantea otra opción, mediante un parche que contiene microagujas que mide 900 micrómetros, las cuales se disuelven unos minutos luego de su inserción en la piel, liberando drogas encapsuladas por un periodo relativamente más largo.(14) Resulta importante mencionar que una vez finalizado el experimento, se observó un retorno rápido y predecible de la fertilidad, lo que sugiere que dichos compuestos tienen un gran potencial para convertirse en futuros productos anticonceptivos de acción prolongada y asequible para mejorar el cumplimiento y la adherencia del paciente.(13-15)

3.2.1. Nanotecnología en la anticoncepción masculina

El uso de métodos anticonceptivos no es exclusivo de las mujeres, si bien es cierto esta población cuenta con mayor variedad de los mismos, los hombres se benefician también con estos medios, sin embargo, son pocos, como los pre-

servativos, la abstinencia y la vasectomía.(16) Es por ello que, durante los últimos años se han realizado estudios sobre la aplicación de nuevos métodos para esta población.(17) Resultado de la revisión de distintas literaturas publicadas en revistas científicas referentes a este tema, destacan los anticonceptivos hormonales, mismos que implican la administración de alguna forma de testosterona, que suprime la secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) de la hipófisis, privando así a los testículos de las señales estimulantes requeridas para la espermatogénesis, lo que lleva a una disminución marcada en el recuento de espermatozoides y la infertilidad.

Mientras que otros, como los anticonceptivos no hormonales, que aún están en experimentación, actuarían inhibiendo la espermatogénesis e interrumpiendo el movimiento y maduración de los espermatozoides en el epidídimo. Recientemente se ha realizado un estudio en donde se administra por sonda oral a ratones un análogo de la lonidamina, anticonceptivo no hormonal masculino que pertenece a una clase de compuestos a base de indazol, mismo que produce lesión de las células de Sertoli en el testículo, induciendo la exfoliación de células germinales.(18-20) Ello sugiere la provocación de esterilidad permanente en los individuos masculinos, pero para lograrlo estos anticonceptivos no hormonales deben pasar algunas barreras fisiológicas, y es ahí donde interviene la colaboración de moléculas transportadoras como la P-glicoproteína y la proteína 1, que limitan la disponibilidad del fármaco a una zona específica. Sin embargo, la aplicación de este tipo de fármacos, aún requiere mayor investigación, probablemente el enfoque multidrogas basado en nano partículas es una de las ideas más prometedoras para estudios ulteriores. (21)

De igual forma, en la Universidad de Anchi en China, se determinó un sistema mediante nano-partículas de oro que se inyectan en los testículos y matan a los espermatozoides mediante un efecto foto-térmico, consiguiendo una esterilidad temporal al disminuir la calidad y cantidad de espermatozoides, constituyéndose en un sistema potencialmente reversible y de fácil acceso en comparación con la vasecto-

mía la cual además de ser invasiva, es irreversible. Así mismo en la universidad de Adelaida del Sur en Australia se construyó un sistema a control remoto que regula a través de una válvula la expulsión y salida del semen a través de los conductos seminíferos.(17) Están además, métodos no mecánicos como el Adjudín, o la inhibición del ácido retinoico, actuando como antiespermatogénicos, a más de ello, la inhibición reversible de esperma bajo guía, o tapones intravasculares, continúan en investigación. (21,22)

Un equipo de investigación de la Universidad de Washington ha desarrollado una plataforma versátil para ofrecer al mismo tiempo anticoncepción y prevención del VIH, que consiste en un tejido hilado eléctricamente con fibras de tamaño nanométrico soluble, que facilita la liberación de fármacos, proporcionando un sistema de protección económico, discreto y reversible.(23) Por otro lado, el electrospinning utiliza un campo eléctrico para introducir un fluido cargado de fibras de escala nanométrica, a través del aire, las cuales se pueden manipular para controlar la solubilidad, la resistencia e incluso la geometría del material, con la finalidad de administrar fármacos en presentaciones como geles, comprimidos o píldoras. Con la ventaja que no hay altas temperaturas implicadas, por lo cual el método es adecuado para moléculas sensibles al calor, y disminuye el riesgo de deterioro testicular.(4)

Entre las complicaciones que se han podido observar mediante experimentos con ratones hembra al ser expuestas a diferentes dosis y medios de administración para alcanzar una concentración sistémica detectable, se obtiene que las nano-partículas de plata provocan la inhibición de la maduración meiótica de los ovocitos, aumento de las células foliculares apoptóticas y necróticas que rodean a los ovocitos, e incremento del índice de contractilidad del miometrio del útero.(24) Mientras que en la gestación las nano-partículas de plata producen una disminución plasmática de estrógenos, mayor expresión de citoquinas inflamatorias, además alcanzan y atraviesan la barrera placentaria, lo cual implica absorción fetal con la consecuente inflamación y formación del

granuloma epiteloide en los pulmones, aumento de los niveles de placa aórtica y lesiones ateroscleróticas en la arteria braquiocefálica y formación de mesotelioma en la cavidad abdominal. Por tal motivo, se sugiere precaución con respecto a la exposición aguda a nano-partículas en la etapa reproductiva y durante el embarazo.(25) Por otro lado, los efectos nocivos de nanotubos de carbono de paredes múltiples en ratones embarazadas en diferentes etapas de la gestación, revelan que su exposición tiene efectos variados que incluyen disfunciones placentarias, lo que retrasa el crecimiento fetal y daña aún más el corazón y el cerebro del feto, condición podría llevar al aborto.(26-28)

Debido a que los estudios aún se encuentran en fase de experimentación y por ende, muchos de ellos no se los ha puesto a prueba en el ser humano, la Food & Drug Administration (FDA) y Agencia Europea de Medicamentos (AEM) en la Unión Europea, no han aprobado todavía el uso y comercialización de métodos anticonceptivos con nanopartículas, sin embargo estos muestran un futuro prometedor en el mundo de la anticoncepción, probablemente desplazando de forma completa a los anticonceptivos actuales, ya que como se mencionó anteriormente, evitarían de forma más eficiente la fecundación del óvulo y su posterior implantación, y como beneficio extra debido a las propiedades intrínsecas de las nano-partículas, se lograría la disminución de la incidencia de las ITS, y consecuentemente la reducción de la morbi-mortalidad poblacional.

4. Conclusiones

Al haber establecido este tema de trabajo y en la búsqueda de información y análisis de la misma, se concluye que la nanotecnología ha sido utilizada en los últimos años como un pilar primordial en la creación de productos y sistemas en vanguardia. Es así que, hasta el momento se cuenta con propuestas innovadoras, muchas de ellas en fase de experimentación, tomadas desde otra perspectiva, en contraste a la medicina del pasado, con la meta de evitar los embarazos no planificados, ni deseados además de la prevención de las infecciones de transmisión sexual, mediante la aplicación de la nanotecnología y el mejoramiento de los

preservativos que además de estar fabricados con partículas específicas poseen un revestimiento especial, otorgándoles propiedades antibacterianas, anti fúngicas y antivirales, lo que implica una mayor confiabilidad a la hora de elegir un método anticonceptivo ideal para cada individuo, según sus necesidades, y secundariamente disfrutar de una vida sexual segura y sin riesgo a consecuencias indeseables.

Pese a ello, se necesita continuar explorando este nuevo camino que ha tomado la medicina, para conocer nuevas propuestas, alternativas y complicaciones de insumos usados en la fabricación de métodos anticonceptivos así como su empleo en la monitorización, reparación, construcción y control de componentes y funciones biológicas mediante el uso de sistemas en nano escala, puesto que en la actualidad se constata la falta de publicaciones respecto al tema, por lo mencionado, se vuelve imperativo que quienes se encuentren en preparación constante para ejercer el arte de curar, sean estimulados por la curiosidad, el deseo de mejorar el estado de salud pública, e inicien nuevos proyectos que lleven a la medicina a un nivel superior, teniendo como eje la prevención de múltiples patologías que han sido motivo de sufrimiento para el hombre por muchos años.

La revisión bibliográfica cuenta con información basada en artículos publicados en los últimos cinco años, y en revistas de alto impacto. Por otro lado, debido a que la mayoría de estudios publicados aún continúan en fase de ensayo clínico, por lo cual aún no están disponibles, y su eficacia aún podría verse influenciada por la individualidad genética y ambiental del ser humano.

Agradecimiento

Se extiende nuestro agradecimiento hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro artículo de revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. McCormick KD. Historia de los métodos anticonceptivos New York; 2015
2. Serra J. Nanotecnología y su influencia en la medicina actual. Revista Médica Electrónica [Internet]. Revista Médica Electrónica. 2014 Mar [cited 2018 Nov 20]; Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/nanotecnologia-medicina-bibliografia/>
3. Anselmo A, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. Bioeng Transl Med. 2016; 1(1): 10-29
4. University of Washington. Nanotechnology fabric offers dual defense against pregnancy, HIV [Internet]. Nano werk. 2012 Nov [cited 2018 Nov 20]. Available from: <https://www.nanowerk.com/news2/newsid=27779.php>
5. Rai M, Ingle A, Birla S, Yadav A, Santos CA. Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine. Crit Rev Microbiol. 2016; 42(5):696-719
6. Martínez JMBBlázquez J. Los anticonceptivos en la Antigüedad Clásica [Internet]. Alicante: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes; 2005 [cited 2018 Nov 28]. Available from: <http://www.cervantesvirtual.com/obra/los-anticonceptivos-en-la-antiguedad-clasica-0/>
7. Jean-Jaques A, Thierry M. The condom: A turbulent history. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2015; 20(5):387-402

8. Yah C, Simate G, Hlangothi P, Somai B. Nanotechnology and the Future of Condoms in the Prevention of Sexually Transmitted Infections. *Ann Afr Med*. 2018 April; 17(2):49-57
9. Fayaz M, Ao Z, Girilal M, Chen L, Xiao X, Kalaichelvan P, et al. Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles-coated condom: a new approach to inhibit HIV- and HSV-transmitted infection. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7:5007-18
10. Tulsiani D, Abou-Haila A. Importance of male fertility control in family planning. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14(2): p. 134-44
11. Dargo H, Ayaliw A, Kassa H, Gebregergs T. Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review. *Sustainable Materials and Technologies*. 2017 September; 13:18-23
12. Adiós condones: tecnología para anticoncepción masculina. Tecnología punta [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Nov 25]. Available from: <http://tecnologiapunta.net/adios-condones-tecnologia-para-anticoncepcion-masculina/>
13. Janagam, Dileep Reddy. Biodegradable Polymeric Biomaterials in Different Forms for Long-acting Contraception and Drug Delivery to the Eye and Brain. Tennessee: The University of Tennessee Health Science Center. 2017
14. Belardo A. Biología molecular y nuevos avances tecnológicos sobre anticoncepción. AMAdA [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 20];14(2). Available from: <http://amada.org.ar/index.php/revista/numero-actual/164-biologia-molecular-y-nuevos-avances-tecnologicos-sobre-anticoncepcion>
15. Bill Gates avala nuevo anticonceptivo femenino: un microchip a control remoto [Internet]. Cubadebate. Contra el Terrorismo Mediático. Cuba; 2014 Jul 11 [cited 2018 Nov 20]. Available from: http://www.cubadebate.cu/noticias/2014/07/11/bill-gates-avala-nuevo-anticonceptivo-femenino-un-microchip-a-control-remoto/#.XD6r_FxKjIV
16. Ajayi AI, Adeniyi OV, Akpan W. Use of traditional and modern contraceptives among childbearing women: findings from a mixed methods study in two southwestern Nigerian states. *BMC Public Health*. 2018 May; 18(1):604
17. Martina T, Caldwell M, Choi H, Levy P, Dalton V, Misra D. Effective Contraception Use by Usual Source of Care: An Opportunity for Prevention. *Womens Health Issues*. 2018; 28(4):306-312
18. Cheng Y, Xia W, Wong W, Xie Q, Shao J, Liu T, et al. Adjudin - A Male Contraceptive with Other Biological Activities. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2015; 9(2):63-73
19. Tulsiani D, Abou-Haila A. How close are we in achieving safe, affordable and reversible male contraceptives? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010; 10(2): 179-87
20. Costantino A, Cerpolini S, Perrone A, Ghi T, Pelusi C, Pelusi G, et al. Current status and future perspectives in male contraception. *Minerva Ginecol*. 2007 June; 59(3):299-310
21. Chen H, Mruk D, Xia W, Bonanomi M, Silvestrini B, Cheng C. Effective Delivery of Male Contraceptives Behind the Blood-Testis Barrier (BTB) – Lesson from Adjudin. *Curr Med Chem*. 2016; 23(7):701-13

22. Frankiewicz M, Połom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. *Cent European J Urol*. 2018; 71(1): p. 108–113
23. Ball C, Krogstad E, Chaowanachan T, Woodrow K. Drug-Eluting Fibers for HIV-1 Inhibition and Contraception. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 November [cited 2018 Nov 20];7(11). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049792>
24. Lytvynenko L, Rieznichenko L, Sribna V, Stupchuk M, Grushka N, Shepel A, et al. Functional status of reproductive system under treatment of silver nanoparticles in female mice. *IJRCOG*. 2017; 6(5): 109799-109817.
25. Campagnolo L, Massimiani M, Vecchionne L, Piccirilli D, Toschi N, Magrini A, et al. Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the fetus. *Nanotoxicology*. 2017 July; 11(4): 687-698
26. Qi W, Bi J, Zhang X, Wang J, Liu P, Li Z, et al. Damaging Effects of Multi-walled Carbon Nanotubes on Pregnant Mice with Different Pregnancy Times. *Sci Rep*. 2014 Mar; 4:4352
27. Noori A, Parivar K, Modaresi M, Messripour M, Yousefi M, Amiri G. Effect of magnetic iron oxide nanoparticles on pregnancy and testicular development of mice. *Afr. J. Biotechnol*. 2011; 10(7):1221-1227
28. Refuerzo J, Longo M, Godin B. Targeted nanoparticles in pregnancy: a new frontier in perinatal therapeutics. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar; 216(3):204-205

Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por Virus Papiloma Humano (HPV) y cáncer cervical

(Efficacy of the nonavalent vaccine for the prevention of infection by Human Papilloma Virus (HPV) and cervix cancer)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{(1)(2)*}, Ashley Carolina Cuzco Macías⁽¹⁾, Leslie Grisel Cuzco Macías⁽¹⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) COLPMED Centro Hospital, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Enrique Naranjo Logroño, Director médico COLPMED Centro Hospital, Junín 26-18 y García Moreno, Riobamba, Ecuador, teléfono: +593 998 95 3486, correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

Artículo recibido el 7.05.2018. Artículo aceptado el 15.10.2018

RESUMEN

Introducción: La infección por HPV es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes, con un grado de asociación con el cáncer de cérvix importante, por lo cual se hace necesario tomar en cuenta medidas sanitarias profilácticas. La vacuna nonavalente se presenta como una medida preventiva óptima, brindando protección frente a nueve genotipos virales. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente para la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix en comparación con las vacunas bivalente y tetravalente. **Método:** A través de una revisión bibliográfica, la búsqueda abarcó artículos publicados en los últimos 5 años. **Resultados y discusión:** Existen genotipos de "alto riesgo" responsables del 90 % de los casos, y los de "bajo riesgo" responsables del 10 % restante, la vacuna bivalente presenta en mujeres de 15 a 25 años tasas de seroconversión del 100 % tras la inmunización con tres dosis. La vacuna tetravalente presenta en mujeres de 16 a 26 años tasas de seroconversión del 99 - 100%. La vacuna nonavalente tiene el potencial de prevenir aproximadamente el 90 % de casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal, más aproximadamente el 20 % de los casos de cáncer de cérvix asociado a los cinco genotipos adicionales. **Conclusiones:** La vacuna nonavalente brinda una protección adicional frente a la infección por HPV y el desarrollo de cáncer de cérvix, que no se obtiene con las vacunas tetravalente recombinante y bivalente.

Palabras clave: virus del papiloma humano, profilaxis, vacuna, enfermedad de transmisión sexual

ABSTRACT

Background: HPV infection is one of the most frequent sexually transmitted diseases and it is associated with several types of genital cancer including cervical cancer, for this reason it is necessary to undertake prophylactic health measures. The nonavalent vaccine is considered an optimal preventive measure that provides protection against nine viral genotypes of HPV. **Objective:** To determinate the effectiveness and safety of the nonavalent vaccine for the prevention of HPV infections and cervical cancer, in comparison with the use of bivalent and tetravalent vaccines. **Methodology:** Through a literature review, the search covered articles published in the last 5 years. **Results and discusión:** There are genotypes of "high risk" responsible for 90 % of cases, and of "low risk" responsible for the remaining 10 %, the bivalent vaccine produces in women from 15 to 25 years seroconversion rates of 100 % after vaccination with three doses. The tetravalent vaccine presents seroconversion rates of 99 - 100 % in women aged 16 to 26 years. The nonavalent vaccine has the potential to prevent approximately 90% of cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer and approximately 20 % of cervical cancer cases associated with the five additional genotypes. **Conclusions:** The nonavalent vaccine provides additional protection against HPV infection and prevents the development of cervical cancer in comparison with the recombinant quadrivalent and bivalent vaccines.

Keywords: human papillomavirus, prophylaxis, vaccine, sexual transmitted disease

1. Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) constituye una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) con mayor incidencia a nivel mundial y está vinculada con patologías malignas como neoplasias intraepiteliales y cáncer anogenital (cérvix, vagina, vulva, pene, ano y cáncer oral), relacionados específicamente a los genotipos de alto riesgo oncológico. Además, es responsable de ciertas enfermedades benignas como las verrugas anogenitales (VAG) y la papilomatosis laríngea recurrente producidas en su mayoría por genotipos de bajo riesgo oncológico y en dependencia al tipo de conducta sexual practicada. Se ha reportado que el 10 % de mujeres en la población general tienen una infección genital por el HPV, y entre ellas al menos el 14 % tiene una infección con genotipos de elevado riesgo oncológico. La mayoría de casos ocurren en mujeres entre 16 y 25 años de edad.

A más de ello, se ha estimado, que el 99% de los casos de cáncer de cervix tienen presencia de HPV de elevado riesgo oncológico, 70% específicamente de los genotipos 16 y 18; el 90% de los casos de VAG se deben a los genotipos 6 y 11.(1) Es así que, representa el 13% de los cánceres femeninos, cuya incidencia es la segunda entre los cánceres que afectan a las mujeres, además la tasa de mortalidad es de aproximadamente 275 000 muertes en todo el mundo, siendo imperativo mencionar que hubo un 86 % de nuevos casos de cáncer cervical en países en desarrollo.(2) De igual forma, se estima que el número de casos nuevos de cáncer a nivel mundial llegará a 22 millones para el año 2030 secundario al crecimiento exponencial demográfico y envejecimiento de la población, que corresponde a un aumento del 70 % en los próximos 20 años, en la cual se prevé que 7 de cada 10 casos nuevos, se localizarán en África, Asia y América Latina.(3)

En el Ecuador existen 726 010 mujeres en edad fértil, y se estima que por lo menos el 50 % de los adultos sexualmente activos han presentado una infección por HPV genital en el transcurso de la vida. Alrededor del 1 % de la población general padece de verrugas genitales y un 4 % de todas las mujeres tiene lesiones intraepite-

liales en cervix.(4) La infección genital por HPV suele ser autolimitada y aproximadamente 90 % de las infecciones desaparecen en el curso de dos años, si persisten por varios años, los genotipos oncogénicos dan lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente a un cáncer invasor, proceso que puede tomar de uno a 10 años.(4)

A su vez, el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares, y la primera causa de muerte en mujeres entre 30 a 64 años, con una incidencia que va en aumento.(5) En el año 2012, fallecieron 9 709 personas por cáncer, de ellas 4 255 en el grupo de edad de 30 a 69 años, mientras que se estima que para el año 2022, 33 000 personas serán afectadas, siendo los más frecuentes en el sexo femenino, el cáncer de cervix y el de mama.(6) Donde las cifras muestran un incremento de la mortalidad por cáncer de cervix, 664 mujeres fallecieron por esta causa en el año 2012.

El 96 % de los diagnósticos de esta patología ocurre después de los 30 años de edad entre las mujeres del Ecuador.(6) Para el año 2013, el Registro Nacional de Tumores (SOLCA –Quito) estimó 1 259 casos nuevos de cáncer invasor de cervix en todo el país.(6) El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones, administra la vacuna bivalente en escuelas públicas y privadas, a la población femenina comprendida entre los 9 y 11 años, en el cual se ha invertido en 1 400 000 dosis, administradas en aproximadamente 800 000 niñas, y cada una de ellas recibió las dos dosis en el último año, como Estrategia Nacional de Salud para prevención del cáncer de cervix.(7,8)

En el año 2014 la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, aprobó la vacuna nonavalente como una medida de prevención para el cáncer de cervix, ampliando el espectro de protección a cinco nuevas variantes del HPV, que representan la etiología del 20 % de los casos, que no están abarcados dentro de la protección brindada por las vacunas tetravalente y bivalente.(9) Siendo necesario establecer si esta vacuna nonavalente se muestra mayormente

eficaz y segura en la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix, estableciendo una comparación con el uso de las vacunas bivalente y tetravalente.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente frente a las vacunas bivalente y tetravalente para la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix, en internet. Dentro de los criterios de inclusión, la búsqueda se orientó a los artículos publicados fundamentalmente en el periodo comprendido entre el uno de enero de 2010 al 31 de mayo de 2018. Como resultado de la misma se obtuvieron 30 artículos, de los cuales se emplearon en su totalidad. Se excluyeron aquellos artículos con alto riesgo de sesgo, con muestras pequeñas y artículos desactualizados.

Se consultaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed, Scielo, Elsevier ScienceDirect, LILACS y Cochrane con la utilización de descriptores en inglés y en español utilizando los términos: Virus del Papiloma Humano, vacuna contra HPV, cáncer de cérvix, vacuna nonavalente HPV, vacuna bivalente HPV, vacuna tetravalente HPV y Papillomavirus Infections, Pre-Exposure Prophylaxis, Vaccine. Se incluyeron artículos en idiomas inglés y español. Los temas consultados hicieron referencia a la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente en la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix, buscando comparaciones realizadas con respecto al uso de las vacunas bivalente y tetravalente.

Se incluyeron los siguientes tipos de artículos: revisión sistemática, meta-análisis, estudios de incidencia, estudios caso control y estudios de serie de casos.

3. Resultados y discusión

El cáncer de cérvix continúa siendo un gran problema de salud pública en el mundo; en el 2012, aproximadamente 270. 000 mujeres murieron por esta patología, más del 85% de esas muertes se produjeron en países de bajos y medianos ingresos.(10) Actualmente mediante la prevención primaria y la implementación de

cada vez nuevas herramientas de tamizaje para la detección tempranas de lesiones precursoras de cáncer de cérvix en la mujer, presentan nuevas oportunidades en la lucha contra esta enfermedad. Conocer y comprender las enfermedades relacionadas con el HPV, su asociación con otros tipos de cáncer y la disponibilidad de vacunas, juntas, lo que representa una oportunidad sin precedentes para la prevención del cáncer.(11,12)

Tanto el hombre como la mujer, pueden ser portadores asintomáticos y transmisores de la infección por HPV, sin embargo, se ha identificado que el sexo femenino presenta el máximo riesgo.(12) La infección se produce muy precozmente tras el inicio de la actividad sexual, lo que condiciona que las mayores prevalencias de infección por HPV se observan en menores de 25 años.(12) En la lucha y prevención de enfermedades causadas por el HPV, se han creado varios tipos de vacunas que generan una respuesta inmunológica específica a base de anticuerpos neutralizantes de las proteínas de la cápside viral.(11)

La OMS establece que en la medición de la eficacia clínica de la vacuna de HPV se tome en consideración su impacto para disminuir: el número de casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 2 o 3 y de carcinoma in situ (CIS) documentado histológicamente.(13) Es importante hacer hincapié que la vacuna no cura las infecciones por HPV y no es un tratamiento para los resultados anormales de pruebas de PAP (Prueba de Papanicolaou). Sin embargo, las mujeres que tienen resultados anormales de PAP deben vacunarse contra los HPV de alto riesgo que no han adquirido hasta el momento.(13)

Dentro de los genotipos causantes de esta patología tenemos los de "alto riesgo" que son responsables del 90 % de los casos, en los cuales se incluyen los genotipos 16 (26 %), 18 (9 %), 31 (12 %), 33, 35, 39, 45, 51 (11 %), 52 (9 %), 56 (10 %), 58 (8 %), 59 y 66 (9 %), y los de "bajo riesgo" que son los genotipos 6 y 11. (4,11,14,15) Actualmente existen diferentes tipos de vacunas con su respectiva inmunogenicidad, eficacia y efectividad. La vacuna bivalente presenta en mujeres de 15 a 25 años tasas de seroconversión del 100 % para los genotipos

de HPV 16 y 18 tras la vacunación con tres dosis. (12) La vacuna tetravalente presenta en mujeres de 16 a 26 años tasas de seroconversión del 99-100% para los tipos 6, 11, 16 y 18 tras la vacunación con tres dosis. (12)

La vacuna nonavalente, Gardasil 9, fue aprobada por la FDA en diciembre de 2014 con el objetivo de prevenir enfermedades causadas por nueve genotipos de HPV, incluyendo los ya existentes en la vacuna tetravalente más los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de alto riesgo oncogénico. Tiene el potencial de prevenir aproximadamente el 90 % de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal, más aproximadamente el 20 % del cáncer de cérvix asociado a los cinco genotipos adicionales. (14,16) Actualmente se acepta que la vacuna nonavalente es más eficaz y segura que vacunas anteriores, donde solo se cubría a los tipos de HPV con elevado grado de oncogenicidad, como el 16 y 18, pero se ignoraba un campo vulnerable relativamente amplio para desarrollar cáncer de cérvix, por tipos diferentes a los antes mencionados. (17) En todos los grupos de edad alrededor del 99 % de la población beneficiada con Gardasil 9, mostraron tasas de seroconversión para los 9 genotipos contenidos en la vacuna nonavalente al mes de la última dosis. (18)

El momento idóneo para empezar la vacunación es antes del inicio de la vida sexual de la mujer, por lo que el grupo diana en la mayoría de los países está formado por niñas adolescentes de 9 a 14 años de edad. (19,20) En el Ecuador, el Ministerio de Salud Pública (MSP) en febrero de 2014, como estrategia de prevención del cáncer de cérvix, administró a aproximadamente 800 000 niñas entre 9 y 14 años de edad a nivel nacional, la vacuna bivalente, con la finalidad de disminuir su morbimortalidad. (21) Se reconoce que el esquema más efectivo para la administración de la vacuna nonavalente es la administración de tres dosis de 0.5 ml en niños, adolescentes y adultos de ambos sexos a partir de los nueve años de edad, administradas, en el primer día, a los dos meses y a los seis meses.

Siguiendo el esquema antes mencionado después de hacer un seguimiento a la población vacunada a las cuatro semanas de la tercera

dosis, se observó que el 99 % de las niñas, niños y mujeres se encontraban seroconvertidas para cada genotipo de la vacuna nonavalente, con aumentos en la media geométrica de los títulos de anticuerpos para los genotipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en todos los grupos vacunales. Los resultados tanto en niñas como en niños no fueron inferiores a las de las mujeres jóvenes. (18,19) Se recomienda que las tres dosis se administren durante un año. (18) Resulta imprescindible prestar atención en los casos de antecedentes de hipersensibilidad después de la administración de una dosis anterior, antecedentes de alergia a cualquier componente de la vacuna; situaciones en las que se debe evitar su administración. (18) Por otro lado, no se recomienda la administración de la vacuna nonavalente durante el embarazo, debido a que los datos existentes resultan insuficientes, por lo que es preferible que se posponga la vacunación hasta el término del embarazo. En los ensayos donde se administraron vacunas de primera generación, es decir a la bivalente y tetravalente, a mujeres que ignoraban su estado de gestación o que se embarazaron entre intervalos de la vacuna, no se evidenció efectos colaterales con respecto a la evolución del embarazo. (22)

En un estudio internacional, evaluando la eficacia de la vacuna nonavalente frente a la infección con HPV y la NIC, en 14 215 mujeres, las mismas que fueron divididas en dos grupos, quienes recibieron una vacunación tetravalente y quienes recibieron la vacunación nonavalente, siguiendo un esquema en ambos casos de tres dosis intramusculares, en el día uno, a los dos meses y a los seis meses, se concluyó que la vacuna nonavalente fue capaz de prevenir la infección y la enfermedad relacionada con los HPV 31, 33, 45, 52 y 58 en una población susceptible, además de generar una respuesta inmune frente a los HPV 6, 11, 16 y 18, que no fue inferior a aquella respuesta generada por la vacuna tetravalente. Por otro lado indica que la tasa de eventos secundarios negativos en ambos grupos fue equitativa, sin embargo presentó un ligero aumento en los efectos adversos relacionados con el sitio de inyección en el uso de la vacuna nonavalente, algo que se podía deducir, debido a la mayor carga de partículas antigénicas virales y sustancia adyuvante, sin

embargo dichas reacciones solo variaron de intensidad leve y moderado y en muy pocos pacientes fue necesario interrumpir el uso de la vacuna por los efectos adversos.(23)

Acerca de la inmunogenicidad y eficacia frente a los 5 tipos HPV adicionales 31/33/45/52/58, de la nonavalente y tetravalente, incluyo a 14 215 mujeres de 16 - 26 años, se observó que entre el 97 % y el 100 % de las mujeres vacunadas con la vacuna nonavalente presentaron seroconversión para los tipos HPV 31/33/45/52/58 un mes después de la última dosis de la vacuna. Al igual que para los tipos HPV 6/11/16/18, la vacuna nonavalente indujo una respuesta inmunológica consistente para los 5 tipos adicionales. En el ensayo clínico se evidenció una eficacia del 96.7% frente a NIC 2 y 3 y neoplasias intraepiteliales de vulva y de vagina en grados 2 y 3 asociadas a los tipos HPV 31/33/45/52/58 en la población por protocolo. Por otro lado la eficacia frente a la infección persistente, es decir, más de 6 meses de duración, causada por estos 5 tipos fue del 96 % en esta misma población.(22)

De acuerdo a un estudio que evalúa la epidemiología de las infecciones de HPV relacionada con cáncer de cérvix, lesiones precancerosas y verrugas genitales en mujeres y hombres de Europa, además de evaluar el potencial efecto beneficioso de la vacuna nonavalente frente a las vacunas de primera generación, se demuestra que el impacto del uso de las vacunas de primera generación para la prevención de este tipo de cáncer asociado a infección por HPV, puede ser incrementada en un futuro con el uso de la vacuna nonavalente, gracias a la prevención adicional que brinda frente al cáncer y la notable prevención frente a las lesiones precancerosas.(24)

En un estudio que analiza y compara la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna nonavalente y la tetravalente frente a los tipos HPV 6/11/16/18, menciona que ambas vacunas son muy eficaces frente a esos tipos, y por tanto su incidencia de lesiones o de infección persistente relacionadas con estos tipos en los ensayos clínicos fue tan baja que no fue posible realizar comparaciones estadísticas directas para com-

parar la eficacia entre ambas vacunas. Sin embargo, con respecto a inmunogenicidad, se ha demostrado que no existe inferioridad de la nonavalente frente a la tetravalente en relación a la media geométrica de los títulos anti-HPV 6/11/16/18 en mujeres y hombres entre 16 a 26 años de edad, un mes después de la administración de la tercera dosis. Las tasas de seroconversión en la población por protocolo para estos 4 tipos fueron cercanas al 100 % para ambas vacunas. En niñas entre 9 a 15 años, la respuesta inmune para los tipos HPV 6/11/16/18 de la nonavalente fue comparable a la de la tetravalente después de la administración de la tercera dosis.(22)

Gracias a ensayos clínicos que analizan la eficacia y seguridad de las diferentes vacunas contra el HPV, respaldan que la vacuna tetravalente y la bivalente son habitualmente bien toleradas y con un perfil de seguridad adecuado, siendo muy pocos las interrupciones relacionados con las vacunas. A nivel local los efectos adversos más comunes fueron: dolor temporal de intensidad leve a moderada, eritema, inflamación en el sitio de inyección. Entre síntomas sistémicos más comunes se evidenció: fatiga, fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular. Resulta importante mencionar que tanto los síntomas locales y los sistémicos no aumentaron con las posteriores dosis.

Los efectos adversos graves como: síndrome de Guillain-Barré, anafilaxias, convulsiones o tromboembolismos; que se detectaron, se estudiaron con más detalle y no se ha demostrado ninguna asociación con respecto a las vacunas. No obstante, se han implementado programas de evaluación permanente de los posibles efectos secundarios de las vacunas HPV que permitirán concluir el perfil de seguridad a largo plazo. Actualmente 175 millones de dosis ya se han distribuido en el mundo. La revisión más reciente de la OMS concluye que gracias a toda la evidencia acumulada hasta el momento se reafirma el alto perfil de seguridad de las vacunas contra en HPV.(25)

Otro de los ensayos realizados, analizó y comparó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en alrededor de 2 400 mujeres y varones de 9 a 15

años, con aproximadamente 400 mujeres de 16 a 26 años. Más del 99 % presentaron seroconversión a todos los nueve genotipos de la vacuna nonavalente. La MGT medida fue significativamente mayor en los adolescentes de 9 a 15 años en comparación con las mujeres de 16 años a 26 años. La inmunogenicidad en los varones de 16 a 26 años también se comparó con las mujeres del mismo grupo, demostrando que la MGT medida en los hombres no fue inferior a la de las mujeres.(26)

Las tres vacunas contra el HPV (la vacuna bivalente, vacuna tetravalente y nonavalente) tienen licencia en todo el mundo. CDC, American Cancer Society (ACS) y muchos grupos de proveedores recomiendan administrar las tres dosis de la vacuna contra el HPV a niños de 11 a 12 años. Además, la Sociedad Americana del Cáncer sugiere una serie de recomendaciones de rutina con respecto al uso de las vacunas contra el HPV, incluyendo aquellas dadas para individuos que no se vacunen en la edad propuesta y recomendaciones para las poblaciones especiales, con el objetivo de normalizar el uso de las vacunas y las combinaciones que pudieran establecerse.(27,28)

4. Conclusiones

La vacuna nonavalente se presenta como una propuesta innovadora para la profilaxis de la infección y desarrollo de cáncer cervical y uterino. Su eficacia es ciertamente superior a la de la vacuna bivalente y tetravalente debido a que brinda inmunogenicidad contra cinco tipos adicionales de HPV de alto poder oncogénico, los cuales son responsables de aproximadamente el 20% de los cánceres de cérvix. Se destaca la importancia de la vacunación contra el HPV utilizando la vacuna nonavalente, fundamentalmente en edades tempranas, para así obtener una protección mayor frente a infecciones por HPV y el desarrollo potencial de cáncer de cérvix y lesiones verrugosas, también en mujeres cuya conducta sexual las hace más vulnerables a adquirir tales patologías.

Además se debe recordar que mientras menor sea la edad, mayor será el grado de inmunogenicidad que se alcance, por ende mayor eficacia

de la vacuna. En contraste la vacunas bivalentes, son recomendables para aquellas mujeres, que no tienen antecedentes de lesiones anormales en el cérvix, y de mayor edad comprendido entre 18 a 34 años de edad, puesto que están expuestas en su mayoría al desarrollo de lesiones intraepiteliales causadas por HPV de alto riesgo, que los de bajo riesgo. La vacunación profiláctica es estadística y clínicamente efectiva, por ello, en la actualidad su uso sigue siendo esencial para la prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cáncer asociados al HPV, tanto en hombres como en mujeres.

Resulta importante destacar que el desarrollo de las vacunas HPV en las poblaciones jóvenes pueden significar el principio de la erradicación del cáncer de cérvix en todo el mundo y también una disminución sustancial de los cánceres de vulva, vagina, ano, etc. Por lo que es imprescindible continuar con investigaciones que ayuden a dilucidar la incertidumbre que genera, para así establecer medidas con programas de vacunación sistemática frente al HPV y altas coberturas a nivel mundial.

Actualmente se continúan realizando estudios que pretenden dilucidar aún más sobre la eficiencia y seguridad de la vacuna nonavalente en distintas circunstancias de la infección por HPV, cuando se utilizan para completar esquemas con las otras vacunas y la comparación con las mismas en múltiples aspectos, siendo imperativo mencionar que dichos estudios son necesarios, puesto que en los próximos meses y años, de acuerdo a la información obtenida, se debe normalizar y difundir el uso de vacunas frente al HPV.

Agradecimiento

Se extiende nuestro agradecimiento hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro artículo de revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Bolaños R, Tejada R, Beltrán J, Escobedo S. Evaluación costo-efectividad de dos alternativas de vacunación para el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2016;33(3)
2. Gong JM, Shen Y, Shan WW, He Y. The association between MTHFR polymorphism and cervical cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2018 May;8(1):7244
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Estrategia Nacional Para La Atención Integral Del Cáncer En El Ecuador. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2017
4. Goyes B, Jaramillo A, Moreira J. Revalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (vph-ar) en mujeres embarazadas que acuden al control por consulta externa en el Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" de la ciudad de Quito [Disertación on internet]. Quito: Universidad Central Del Ecuador; 2015. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4722/1/T-UCE-0006-109.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Estrategia nacional para el control del cáncer en el Ecuador. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2017
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Protocolos para la detección oportuna del cáncer de cuello uterino. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2015
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cáncer uterino en el Ecuador. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2014
8. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Evaluación de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones Ecuador 2017 Quito; 2017
9. Food and Drugs Administration. FDA aprueba Gardasil 9 para la prevención de ciertos tipos de cáncer causados por cinco tipos adicionales de HPV. U.S.A.: Department of Health and Human; 2014
10. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus (HPV) [Online]. OMS; 2018 [cited 2018 Junio 10. Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>
11. Soria M. Educación médica continua. Vacunas contra el papiloma virus humano. *Rev Soc Bol Ped* [Internet]. 2014;53(2)
12. Marès J. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia. *Ped Int* [Internet]. 2015;19(10)
13. Quiroga SM, Vega EM, Fungo SA, Naeko-Uema SA. Controversias en torno a la utilización de la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev Salud Púb* [Internet]. 2015;19(3)
14. Printz C. FDA approves Gardasil 9 for more types of HPV [Internet]. *CancerScope*; 2015
15. Morales L, Liliana A, Rincón R, Diego F, Rincón B. Avances en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra el Virus del Papiloma Humano. *Rev de la Univ Ind de Sant*. 2015;48(3)

16. Dammem P, Olsson S, Block S, Castellsague X, Gray G, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2015 July; 136(1)
17. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2018 Abril
18. Marés J. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia. *Ped Int* [Internet]. 2015;19(10)
19. AEP. Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2015
20. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus (HPV) [Online]. OMS; 2018 [cited 2018 Junio 10. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>
21. Ministerio de Salud Pública. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cancer uterino en el Ecuador [Online]. [cited 2018 Junio 10]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/vacuna-contra-el-virus-del-papiloma-humano-previene-cancer-uterino-en-el-ecuador/>
22. Bosch F, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma. *Semergen* [Internet]. 2017 Febrero;43(4)
23. Joura E, Giuliano A, Iversen O, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent hpv vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 February;372(8)
24. Hartwig S, Baldauf J, Dominiak G, Simondon F. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavir Res* [Internet]. 2015 Junio;1:90-100
25. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enf Inf y Microb Clín* [Internet]. 2015 Marzo;33(5): 342-354
26. Damme P, Olsson S, Block S, Castellsague X. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jilío; 136(1)
27. Centro para el control y prevención de enfermedades. Las vacunas para preadolescentes: Qué es lo que deben saber los padres [Online]. CDC; 2017 [cited 2018 Julio 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/teen/hpv-sp.html>
28. American Cancer Society. Vacunas contra el HPV ¿Qué es el HPV? [Online]. American Cancer Society; 2016 [cited 2018 Julio 15]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vacunas-de-vph.html>

Biomarcadores para el diagnóstico de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo

(Biomarkers for the diagnosis of hypertensive disorders induced by pregnancy)

Elianis del Rosario Navarro Pupo^{(1)*}, Neyda Narcisca Ortega Betancourth⁽¹⁾, Cristián Guillermo Aldás Vaca⁽¹⁾, Iván Enrique Naranjo Logroño⁽¹⁾⁽²⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) COLPMED Centro Hospital, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Elianis del Rosario Navarro Pupo, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, teléfono: +593 998 95 3486, correo electrónico: elynp1995@gmail.com

Artículo recibido el 7.06.2018. Artículo aceptado el 8.10.2018

RESUMEN

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo una preocupación central de la salud pública en todo el mundo debido a que son una de las principales causas de mortalidad materna. Su tratamiento adecuado depende en gran medida del diagnóstico oportuno e intervención temprana. **Objetivo:** Identificar los principales biomarcadores para el diagnóstico temprano de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. **Método:** Se revisaron artículos científicos en MedLine, Pubmed, Cochrane, Scielo, entre otras bases de datos. **Resultados y discusión:** Niveles elevados de kinasa de tirosina similar FMS (sFtl-1), niveles bajos de factor de crecimiento placentario (PIGF) o factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) libre y niveles altos de (PIGF/sFtl-1) tienen un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de preeclampsia. También parece demostrar resultados efectivos la combinación de ultrasonido doppler y niveles alterados de biomarcadores como proteína placentaria 13 (PP13) y endoglina soluble (sEng). **Conclusiones:** El uso de biomarcadores abre una nueva era en el diagnóstico y tratamiento de trastornos hipertensivos del embarazo.

Palabras clave: biomarcadores, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, diagnóstico, tratamiento

ABSTRACT

Background: Hypertensive disorders of pregnancy constitute a public health concern throughout the world, mainly because they are one of the main causes of maternal mortality. Their adequate treatment depends on a great extent on an early diagnosis and oportune intervention. **Objective:** To identify the most important biomarkers for the early diagnosis of hypertensive disorders induced by pregnancy. **Methodology:** Review of academic articles available in MedLine, Pubmed, Cochrane, Scielo, among others. **Results and discusión:** Elevated levels of Fms-like tyrosine kinase 1 (sFtl-1), low levels of placental growth factor (PIGF) or free vascular endothelial growth factor (VEGF), and elevated levels of (PIGF/sFtl-1) have a high positive predictive value for the diagnosis of preeclampsia. Similarly, it seems equally effective the combination of doppler ultrasound and altered levels of biomarkers including placental protein 13 (PP13) and soluble endoglin (sEng). **Conclusions:** The use of biobarkers opens a new era for the early diagnosis and treatment hypertensive disorders of pregnancy.

Keywords: biomarkers, hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, diagnosis, treatment

1. Introducción

Los estados hipertensivos del embarazo engloban una serie de manifestaciones clínicas en las que su característica principal es la aparición de hipertensión arterial, lo que a su vez tiene graves consecuencias para la salud de la mujer gestante y el feto. La preeclampsia (PE) constituye el desorden hipertensivo más severo que acompaña al embarazo y resulta ser la entidad clínica de mayor prevalencia. La PE se asocia a una muy elevada morbilidad materna y fetal, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y asfisia perinatal. Su causa actualmente no se conoce pero el tratamiento sigue siendo el mismo: terminar el embarazo por parto o cesárea.(1,2)

En los últimos años, se ha observado un incremento en los casos de PE, lo que convierte a esta enfermedad en un problema de salud de primera línea. Tiene una prevalencia aproximada del 6-8%. Esta patología es más frecuente en los países en vías de desarrollo. Situación que se agrava debido a que como es conocido estas regiones presentan dificultades con respecto al acceso al sistema sanitario, así como una disminución en la disponibilidad de recursos; lo que hace que la PE constituya una de las tres complicaciones más frecuentes del embarazo.(2,3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) revisa de forma sistemática la mortalidad materna en todo el mundo; en los países desarrollados el 16% de las muertes maternas se debe a este trastorno. Es importante señalar que más de 50% de los fallecimientos relacionados con la hipertensión era evitable.(4) La situación no es diferente en Ecuador que es una región con una gran biodiversidad donde y pisos climáticos. La sierra ecuatoriana se encuentra a una gran altitud promedio de 2850 msnm, lo cual hace que la presión de oxígeno sea más bajas que en el resto del país. Esta diferencia de altitud parece en el riesgo de que las embarazadas padezcan preeclampsia hasta en un 15% en comparación con las embarazadas que viven en la costa. Otros países de América del Sur también se encuentran en la misma situación, lo que incluye Chile, Bolivia, entre otros.(5)

Dentro de los factores de riesgo que más influ-

yen en esta patología se encuentran: la nuliparidad, haber padecido en un embarazo anterior PE, edad de la madre igual o mayor a 40 años, presentar obesidad grado II o extrema y familiares de primera línea como madre o hermana que hayan padecido esta enfermedad. También es muy importante el hecho de poseer antecedente patológico personal de enfermedades crónicas como hipertensión, enfermedades renales, diabetes u otras.(1)

El objetivo del presente trabajo de investigación fue identificar los principales biomarcadores que permitan un diagnóstico temprano de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo, para lo cual se realizó una profunda revisión bibliográfica.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica consultando MedLine, Cochrane, Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud, LILACS. Los términos de búsqueda fueron las siguientes: biomarcadores, preeclampsia e hipertensión. Se incluyeron artículos publicados entre enero del 2008 y junio del 2018. No se tomaron en cuenta aquellas fuentes que contenían videos, noticias, notas editoriales y comunicaciones. Se realizó una síntesis narrativa de los datos y contenidos obtenidos.

3. Resultados y discusión

Se incluyeron 17 trabajos investigativos tras la revisión bibliográfica especificada en la sección de metodología.

3.1. Fisiopatología. Descubrimiento y mecanismo de acción

Aunque actualmente no se conoce su fisiopatología, se ha propuesto diversas teorías para explicar el trastorno hipertensivo en el embarazo. Una de ellas explica que primero ocurre modificación placentaria, donde se perjudica la producción de sulfato de dehidroepiandrosterona y posteriormente se reduce la producción de las sustancias vasodilatadoras, como es el caso de la prostaciclina; todo esto desencadena la pérdida del estado refractario de las sustancias vasopresoras. Al producirse toda esta cadena de acontecimientos la embarazada comienza a

sentir las manifestaciones clínicas de hipertensión arterial. Es importante también mencionar que se genera un medio hipóxico debido a la inadecuada remodelación de las arterias espiraladas, por lo tanto se encuentra afectada la función endotelial, que es una característica esencial de la PE. Es decir que, la placentación anómala, debida a una invasión trofoblástica alterada y una disminución de la perfusión placentaria, sería la causa de la aparición de la PE, sobre todo de aquella de origen precoz.

Este fallo en la invasión trofoblástica ocasiona una alteración en la liberación de las proteínas placentarias como la proteína plasmática placentaria A (PAPP-A), gonadotropina coriónica humana B (bHCG), metaloproteína 12 (ADAM12), proteína PP13. Todos estos cambios producen una modificación a nivel vascular de la permeabilidad y del tono, siendo la causa que desencadena la hipertensión en la gestante. Por tal motivo, se ha propuesto que ciertos biomarcadores como los mencionados anteriormente podrían ayudar en el diagnóstico temprano de PE. Conocer acerca del resultado de estas pruebas permitiría realizar un monitoreo más estricto, y sobre todo, realizar un diagnóstico oportuno y temprano que permita actuar en el momento adecuado para evitar complicaciones posteriores. De esta forma, se ayudaría a disminuir la mortalidad materna y se aumentaría la tasa de supervivencia de los miles de embarazos de alto riesgo que actualmente se presentan en el mundo.(2,3,6)

Se conoce que varios factores que pueden determinar la aparición de disfunción placentaria, como es el caso de inflamación, estrés oxidativo, factores ambientales e inmunológicos y hasta factores genéticos tienen gran influencia en el desarrollo de PE. De este modo se ha observado que las mujeres embarazadas que presentan PE, producen en la placenta altos niveles de sFtl-1 y de sEng. El sFtl-1 es una forma incompleta del receptor Flt-1 del factor de crecimiento endotelial A (FVCE-A); mientras que el sEng es una forma soluble de la Eng también conocida como CD105, un receptor celular que se une y bloquea el factor transformador de crecimiento- β e interfiere con la vasodilatación mediada por el óxido nítrico.(7)

Exámenes de muestras de biopsia renal en las

mujeres preeclámpticas han demostrado la presencia de endoteliosis glomerular, la cual está caracterizada por una inflamación difusa. De esta forma, analizado el suero de las embarazadas se ha podido demostrar un aumento en la concentración de marcadores de daño endotelial, lo que incluye fibronectina, antígeno del factor VIII y trombomodulina. Asimismo, en estudios in vitro, a través del análisis de células de la vena umbilical se ha observado disfunción de los vasos arteriales, lo que conlleva a un aumento de la actividad presora y a la consecuente vasodilatación inducida por el flujo anormal, lo cual es característico de la enfermedad. Finalmente, un estudio reciente demostró que la combinación del sFlt1 y sEng se influyen en la disfunción endotelial y de esta forma también intervienen en el desarrollo de PE.(8)

3.2. Clasificación de biomarcadores

3.2.1. Biomarcadores inmunológicos, inflamatorios, angiogénicos, anti-angiogénicos y proteínas placentarias

3.2.1.1. PIGF, VEGF, sFtl-1

La inestabilidad de las concentraciones de estos factores se relaciona con la PE. Normalmente, la placenta con el objetivo de actuar como factor antiangiogénico regulando la acción del VEGF y PIGF, libera una isoforma ftl-1. En las embarazadas con trastorno hipertensivo aparecen aumentados los niveles de sFtl-1 y disminuidos la PIGF y VEGF libre; lo cual ayuda en gran medida al pronóstico de PE durante el segundo trimestre de la gestación. La relación de PIGF/sFtl-1 constituye uno de los métodos más apropiados en la actualidad, llegando a tener un valor predictivo de un 100% (Tabla 1). (9,10,11)

3.2.1.2. sEng

La endoglina constituye un péptido, también de notable importancia a la hora de diagnosticar la PE, ya que la misma se expresa de forma destacada en el sinciotrofoblasto y las membranas de las células endoteliales. En el caso de una gestación normal, sus concentraciones se mantienen disminuidas durante el primer y segundo trimestre de la gestación y comienza su aumento de forma progresiva en el tercer trimestre; pero, en las mujeres que desarrollan un tras-

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	VP (%)	FP (%)	Estado PE
sFit-1	26.0 – 73.0	88.5 – 100.0	52.0	5	Elevado
PIGF	32.0 – 92.3	51.0 – 91.0	65.0	5	Disminuido
PIGF:sFit-1	62.0 – 88.5	51.0 – 88.5	82.0 – 88.5	5	Elevado
sEng	18.0 - 85.0	69.0 – 84.6	30.0	5	Elevado
PP13	79.0 – 100.0	80.0 – 90.0	37.5 – 80.0	5	Disminuido
Metabolitos	76.6	95.0 – 100.0	77.0	10	Elevado
GlyFn	97.0	93.0	41.0 – 50.0	5	Elevado

Tabla 1: Características de varios marcadores bioquímicos para PE. Los marcadores bioquímicos de preeclampsia tienen un amplio valor predictivo, sobre todo en la detección en la preeclampsia temprana, con un valor del 10 al 100 %. A pesar de ello, todavía la OMS no ha determinado cual es el mejor marcador que permita identificar de forma temprana a embarazadas con alto riesgo de padecer PE.(11) Abreviaturas: VP: valor predictivo; FP: falsos positivos; PE: preeclampsia, sFit-1: kinasa de tirosina similar FMS, PIGF: factor de crecimiento placentario; sEng: endoglina soluble, PP13: proteína placentaria 13, GlyFn: fibronectina materna sérica glicosilada. La Tabla ha sido modificada de Noroña 2014.(11)

torno hipertensivo en su período de embarazo, no se observa esta modificación. Entonces, ¿en qué radica la importancia de este péptido? En las mujeres preeclámpicas los niveles de este péptido se encuentran elevados varias semanas antes de que la mujer desarrolle las manifestaciones clínicas de una hipertensión.(12)

3.2.1.3. PP 13

Otro factor de gran importancia es la proteína placentaria 13 hallada en suero; es un dímero de 32KD solo producida por la placenta, y una de sus funciones es su participación en la implantación y remodelación de las arterias maternas. Presenta una secuencia homóloga con la familia de las galectinas, las cuales son proteínas con afinidad por la annexina II y por la actina beta y gamma de los trofoblastos. Por lo tanto, la PP13 juega un rol importantísimo en la placentación ya que, al tener funciones de fosfolipasa, libera prostaglandinas que son decisivas para el control de la presión sanguínea en las arterias maternas de la placenta. Una alteración en la liberación de las prostaglandinas elevaría conjuntamente la presión arterial y de este modo conllevaría a la embarazada a una preeclampsia.(13)

3.2.1.4. PAPP-A

La PAPP-A pertenece a las metaloproteasas dependientes de zinc (metzincinas). El cribado

que se realiza en el primer trimestre consiste en determinar las concentraciones PAPP-A y la fracción de la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana, en las semanas de la 9 a la 10; luego de ello, se realiza una ecografía de la translucencia nuchal, en las semanas de la 12 a la 13. Posterior a ello, se analizan los resultados de estas 3 pruebas, incluyendo además los factores de riesgo a los que está predispuesta la mujer embarazada; como pueden ser: la edad, malos hábitos –tabaquismo e ingesta de alcohol- y peso materno, entre otros; y, de esta forma, se determinaría el riesgo que tiene su producto de estar afectado con alguna cromosomopatía.

Analizado lo antes expuesto, se puede asegurar que es de vital importancia que, en el primer trimestre del embarazo, la mujer se realice su primer control, mediante el cual se puede valorar la probabilidad de que el feto esté comprometido con alguna malformación congénita. Los síndromes son muy variados, como por ejemplo el síndrome de Down el cual es uno de los más comunes a nivel mundial. Por esta razón, los diferentes programas de cribado enfatizan en obtener el riesgo de cada embarazo, según los resultados de estos exámenes, con el objetivo de disminuir las intervenciones de diagnóstico prenatales invasivas, ya que éstas, a pesar de tener un riesgo bajo, pueden conllevar a una muerte fetal.(14)

3.2.1.5. *Pentraxina 3 (PTX-3)*

La Pentraxina-3 es parte de las proteínas C reactivas; expresada en zonas del organismo donde hay muerte celular; además de responder a los estímulos pro inflamatorios que se generan en el organismo. Durante el embarazo, se reconoce la elevación de esta proteína a nivel de diferentes estructuras, como son el epitelio amniótico, trofoblasto, vellosidades coriónicas y el estroma perivascular placentario. En los embarazos de alto riesgo, como es el caso de la preeclampsia, los niveles de la PTX-3 permanecen con cifras elevadas en todo el período del embarazo y lo convierten en un marcador potencial de disfunción endotelial. Resulta predictivo en un 19% si se realiza en el primer trimestre con asociación al ultrasonido Doppler, y en un 65% con el uso de la ecografía y otros marcadores como lo es PP13. Actualmente, se plantea que es necesario realizar más estudios para determinar sus beneficios.(7)

3.2.1.6. *Desintegrina y ADAM 12*

Esta proteasa tiene un papel muy importante en las interacciones celulares. Los estudios realizados en los últimos años han descrito que durante las semanas de la 4 a la 11 se segrega a nivel de la placenta y el saco gestacional; teniendo como pico máximo la octava semana de gestación. Los niveles disminuidos de esta proteasa, en los dos primeros trimestres del embarazo, constituyen un indicador que avizora de un padecimiento preeclámpico severo y complicaciones maternas.(7)

3.2.1.7. *Hemoglobina fetal y alfa 1 microglobulina*

Los estudios realizados en los últimos años han demostrado que durante el embarazo la mujer que padece de PE ha presentado niveles aumentados de hemoglobina fetal en tejido y lumen vascular placentario, pero, ¿por qué aumentan? La respuesta a esta interrogante se halla en el hecho de que se destruye la hemoglobina fetal sobre las membranas celulares, y se inactiva el óxido nítrico; esto desencadena una vasoconstricción. Por tal motivo, las concentraciones séricas elevadas de HbF y A1M podrían ser un predictor de gran importancia durante las semanas de la 10 a la 16, a la hora de diagnosticar preeclampsia.(7)

3.2.2. *Biomarcadores asociados al Sistema Renina-Angiotensina, Endocrinológicos y Metabólicos*

3.2.2.1. *Autoanticuerpos frente al receptor tipo 1 de angiotensina 2 (AT1-AA)*

La endotelina 1 y la angiotensina II son factores vasoactivos que regulan la presión arterial; éstas, también se encargan de regular las concentraciones de calcio. En los casos de las embarazadas que presentan PE, las excesivas respuestas a la angiotensina II se debe a la heterodimerización de los receptores de esta angiotensina con los de bradicinina B2. Esto desencadena a que haya una resistencia a la inactivación por las especies reactivas de oxígeno, lo cual conlleva al aumento del calcio a nivel intracelular. Otro de los factores que aumenta las concentraciones de calcio son los anticuerpos agonistas del receptor ATI-AA.(15)

3.2.2.2. *Visfatina, Inhibina y Activina A*

Durante el embarazo, la placenta, el saco gestacional y el miometrio secretan visfatina, los cuales se encuentran en el tejido adiposo. La placenta también produce inhibina y activina A; ellas actúan en procesos endocrinológicos. En el caso de la inhibina A actúa como feedback negativo frente a las gonadotropinas, respecto a la activina A es más usual encontrarla en estrés oxidativo. Las concentraciones de la visfatina se encuentran elevadas en el primer y tercer trimestre, aunque otros estudios demuestran todo lo contrario, pues estos niveles pueden estar disminuidos frente a una preeclampsia. En el caso de la inhibina A y la actina A aumentan sus concentraciones hasta 10 veces en el tercer trimestre, por lo que las convierten en predictores de la PE.(16)

3.3. *Marcadores bioquímicos para preeclampsia: proteómica y metabólica*

La proteómica clínica tiene el potencial de identificar el contenido de proteínas de una célula o de un fluido corporal e identificar las proteínas que pueden actuar como biomarcadores de procesos fisiológicos o patológicos. Es de vital importancia realizar este examen en el primer trimestre del embarazo. La metabólica es otro de los biomarcadores más importantes a la hora de diagnosticar la PE en fase temprana,

realizándose ésta en el primer trimestre de la gestación. Los diferentes estudios a nivel mundial han determinado que se incrementan cuatro metabolitos de forma relevantes, entre ellos se tienen: la hidroxihexanoilcarnitina, la alanina, la fenilalanina y el glutamato, con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 80%. La realización de estos marcadores en tiempo establecido, como se surge en el primer trimestre, le permite al personal de la salud tomar las medidas necesarias a la hora de tratar o prevenir esta patología que tanto afecta a las mujeres embarazadas de todo el mundo. (17,18)

3.3.1. Cistatina C y nuevos biomarcadores

La cistatina c es una proteína producida por todas las células nucleadas del organismo. Las máximas concentraciones de esta proteína se obtienen entre las semanas 16 y 20, siendo el mayor pico en la semana 16, que puede aumentar hasta ocho veces las probabilidades de desarrollo de preeclampsia. A pesar de los numerosos estudios que existen a nivel mundial, todavía se necesitan otros adicionales para validar su uso como biomarcadores predictivos para preeclampsia, aunque, se aporta una dirección hacia la cual enfocar futuros estudios. (19) La fibronectina sérica glicosilada es un biomarcador que recientemente se descubrió; y, que sus valores aumentados durante el primer trimestre de gestación, constituye un marcador de diagnóstico de PE. Algunos de los biomarcadores que se están estudiando actualmente son la interlucina 8, la metaloproteinasa de matriz 9 y la quimiocina CXC; pero, sin embargo, no se ha encontrado su valor predictivo para diagnosticar PE en una mujer embarazada. (20)

3.3.2. Alfafetoproteínas

Como es conocido, la alfafetoproteína es identificada como una herramienta de gran interés a la hora de diagnosticar alteraciones a nivel del cierre del tubo neural, pero además tiene relevante importancia para identificar PE. A pesar de ello, los datos son contradictorios ya que han demostrado niveles elevados en mujeres que desarrollaron preeclampsia en su etapa de embarazo, no obstante, otros estudios no demuestran ningún tipo de modificación; debido a ello, su sensibilidad es moderada por lo cual

es limitada su utilidad clínica. (21)

3.4. Clínica de la PE

La preeclampsia es una de las enfermedades que tiene gran parecido a otras enfermedades, es por ello la gran importancia de su identificación y actuar médico en el momento adecuado. La misma es caracterizada por una triada, la cual consiste en que la mujer embarazada presenta: hipertensión, edema y proteinuria. Pero además de ello, la mujer con algún trastorno hipertensivo puede manifestar escotomas, manifestaciones neurológicas con episodios convulsivos, hemorragia cerebral en los casos más graves y fopsias; a nivel hepático se pueden manifestar lesiones necróticas periportales y hemorragia subcapsular. Momentos antes de que se produzca el parto, la mujer puede presentar hipertensión arterial y edema pulmonar. Unas de las principales complicaciones que se presenta en esta patología es el síndrome de Hellp, el cual también tiene una tríada que lo caracteriza por: los niveles de plaquetas disminuidos, las enzimas hepáticas aumentadas y la hemólisis. (22,23)

3.5. Diagnóstico de la PE

La hipertensión arterial en la preeclampsia es definida como presión arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg. Ésta es medida en períodos de tiempo mayor a 6 horas, en dos ocasiones, a partir de las 20 semanas de gestación en adelante. También estas mujeres presentan como signo de gran importancia la proteinuria, la cual es definida como una excreción de proteínas en orina ≥ 0.3 g/24 horas. En caso de que se encuentre frente a una emergencia y no se pueda realizar un análisis para identificar proteínas en orina en 24 horas, se procede en realizar la toma de una muestra de orina, al menos en dos ocasiones, en un intervalo mayor a las 6 horas, teniendo en cuenta que los resultados positivos serán aquellos que se encuentran en valores ≥ 30 mg/dL o $\geq 2+$ en la tira de orina. (18)

Existen varias formas de diagnosticar la PE. Se utilizan diferentes biomarcadores, los cuales tienen una gran predicción en sus resultados y pueden servir a la hora de tomar una decisión en el tratamiento de la mujer embarazada y

preecláptica. Como anteriormente fue analizado, en un diagnóstico precoz, hasta 5 semanas antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, se deben encontrar los niveles de PIGF bajos y los de sFlt1 altos. La relación de estos dos biomarcadores presenta una alta especificidad, de hasta un 95%. Cuando aumentan, de forma muy abrupta estos marcadores, se aconseja proceder con el fin del embarazo. Los pronósticos con resultados más desbastadores se encuentran asociados a un alto valor de la relación PIGF/sFlt1, o niveles disminuidos de la PIGF/sFlt1. La prueba puede llegar a tener una sensibilidad del 100% si se realiza entre las 21 y 24 semanas de gestación.(24,25)

Es necesario la realización de estos exámenes en su debido tiempo ya que la PE es una enfermedad que conlleva a complicaciones posteriores si no se le da la debida atención que merece; entre ellas se pueden mencionar: óbito fetal, muerte materna, desprendimiento de placenta y el bajo peso al nacer. El doctor Mauro Parra, profesional del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, manifiesta: "Lo que es interesante del sistema inmune, es que como todo problema inmunológico, tú obviamente puedes eventualmente tratarlos. Estos resultados podrían permitir a futuro desarrollar algún tipo de tratamiento para este grupo de mujeres para que no les de la enfermedad".(26,28)

3.6. Prevención

Dentro de los factores de riesgo de la PE hay muchos no modificables, como pudieran mencionarse: la edad, la genética, etc.; otros en cambio sí son modificables, y por tanto con una correcta prevención se podría evitar en la mujer embarazada el desarrollo de una PE. Dentro de la numerosa lista de estos factores bastaría con solo mencionar: evitar el cigarrillo, el alcohol y las drogas; ya que los componentes que conforman a los mismos aumentan la tensión arterial. Llevar una dieta adecuada rica en frutas, proteínas y verduras, evitaría el sobrepeso. Los complementos indicados por el médico, como son el ácido fólico, no deben de dejarse de tomar por ningún motivo, ya que los mismos disminuyen de forma considerable la concentración de homocisteína en sangre, que es uno de los parámetros que aumenta la probabilidad de sufrir PE en la etapa gestacional.(29-31)

4. Conclusiones

Como se ha podido evidenciar existe una variable sensibilidad y especificidad para cada uno de los biomarcadores estudiados; dentro de los más efectivos se encuentran la tirosina cinasa simil FMS (sFlt-1), con niveles bajos de PIGF y VEGF libre en el segundo trimestre y la relación (PIGF/sFlt-1); elementos marcadores de gran importancia en la predicción de la preeclampsia. Existen otras pruebas que se pueden utilizar, y son de gran uso a nivel internacional, como lo es el uso de la proteína placentaria PP13 y la endoglobina soluble, realizadas con el ultrasonido Doppler. Por lo tanto, se puede asegurar que existen vías para detectar de forma temprana ciertos trastornos hipertensivos, lo que le posibilita al profesional de la salud tomar las medidas necesarias para prevenir y tratar de la manera más adecuada esta patología, y de esta forma, se evitarían las complicaciones en el futuro para la madre y el niño. Los puntos débiles que se observaron sobre la temática radican en que estos tipos de exámenes no se encuentran estandarizados para todos los países del mundo, debido a su elevado costo. No obstante, se puede catalogar como fortalezas la alta especificidad y sensibilidad que tienen estas pruebas diagnósticas para la detección precoz de los factores hipertensivos inducido por el embarazo. Constituiría un aspecto de interés continuar estos estudios sobre la identificación de otros biomarcadores, que permitan el diagnóstico más temprano de los trastornos hipertensivos en las mujeres embarazadas.

Agradecimiento

Se extiende nuestro agradecimiento hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro artículo de revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Sáez A, Godino B. Cribado Bioquímico de Preeclampsia. SEQC. 2014. 17:32-47
2. Nápoles D. Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. 2015; 19(8):1016-39
3. Lapidus A. Estados hipertensivos y embarazo. FASGO. 2017. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf
4. Leveno K, Bloom S, Hoffman B, Casey S FGC. Williams. Obstetricia [Internet]. 24.a ed. capítulo 40. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1525>
5. Moya W, Rodríguez O, Jijón A, Annegret G. CK. Valor predictivo de factores angiogénicos, factores de riesgo clínicos y Doppler de arteria uterina para preeclampsia y retardo del crecimiento fetal en el segundo y tercer trimestre del embarazo en una población ecuatoriana. Matern Fetal Neonatal. 2015:1-7
6. Puertas A, Naveiro M, Malde J, Paz M, Carrillo. Predicción de Preeclampsia: Marcadores Bioquímicos. 2015; 7
7. Mateus J. Significancia del Desbalance de los Factores Angiogénicos en Preeclampsia [Internet]. South Carolina EE.UU; p. 11. 2014. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a09v60n4.pdf>
8. Herraiz I. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. 2011. 22(2): 2-3
9. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Iciek R, Brazert J. Concentrations of endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor and placental growth factor in maternal blood and maternal metabolic status in pregnancy complicated by hypertensive disorders. PubMed. Nov 2014. 11: 2-3
10. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. PubMed. 2013. 32: 11-13
11. Noroña C. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. SciELO. 5 de noviembre de 2014;(2):32-8
12. Marcadores tradicionales y emergentes en preeclampsia y eclampsia: Parte II [Internet]. Farestaie Instituto de Análisis. 2018. Disponible en: <http://www.farestaie.com/novedades/profesionales/447-marcadores-tradicionales-y-emergentes-en-preeclampsia-y-eclampsia-parte-ii/>
13. Besteiro S. Utilidad de la proteína placentaria 13 como marcador de predicción de pre eclampsia. Departamento de Análisis Clínicos y Microbiológicos Sanatorio Parque - Sanatorio de Niños [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.villavicencio.org.ar/resumen2006/038.htm>
14. Gerencia Área Sanitaria IV. Hospital Universitario Central de Austrias. Prueba «Proteína a Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A)» [Internet]. Servicio de la Salud. 2018. Disponible en: <http://www.laboratoriomedicina-huca.es/es/catalogo-pruebas/bioquimica-clinica/proteina-a-plasmatica-asociada-al-embarazo-papp-a>

15. Ariza A, Norma A. Bobadilla, Ali Halhali. Acciones de endotelina 1 y angiotensina II en embarazos complicados con preeclampsia. SciELO [Internet]. 2007; 59(1). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762007000100007
16. Briceño C. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de preeclampsia [Internet]. Simposio Preeclampsia. 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/318420968_Marcadores_clinicos_biofisicos_y_bioquimicos_para_la_prediccion_de_preeclampsia
17. Nápoles D. Algunos marcadores de la proteómica en medicina perinatal. SciELO. 2013; 39(2):209-22.
18. Martínez A. Marcadores Bioquímicos Predictores de Preeclampsia [Internet]. AEFA. 2014. Disponible en: http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/08/Trabajo_completo.pdf
19. Antimio Cruz. Identifican proteínas que podrían ser indicadores de preeclampsia [Internet]. CRONICA. 2017. Disponible en: <http://www.cronica.com.mx/notas/2017/1012127.html>
20. Carvajal A. El estudiante de medicina tiene los conocimientos para diagnosticar e instaurar tratamiento en cuadros de hipertensión inducida en el embarazo [Internet]. [Machala El Oro Ecuador]: Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud; 2014. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/3027/1/CD000025-CM-TRABAJO%20COMPLETO-pdf>
21. Briceño C, Duly Torres-Cepeda ER-V. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. SciELO. Marzo de 2010; 70(1):5-6
22. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. ELSEVIER. 06 de 2017; 44:66-72
23. Tossetta G, Fantone S. Pre-eclampsia onset and SPARC: A possible involvement in placenta development. PubMed. November 2018; 3-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30426491>
24. Ohkuchi A. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy. PubMed. June 2017; (7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534740>
25. Turpin CA. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. PubMed. August 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2630377>
26. Sosa S. Marcadores bioquímicos para el diagnóstico temprano de Preeclampsia Químicos salud y bioquímica. 2018. Disponible en: <https://iquimicas.com/diagnostico-preeclampsia-usando-marcadores-bioquimicos/>
27. Megalab Laboratorio Clínico de Madrid España. Preeclampsia: Detección precoz. [Internet]. eurofins MEGALAB. 2018. Disponible en: <http://www.laboratoriosmegalab.com/preeclampsia-deteccion-precoz-angiogenicos-plgf-y-sflt-1>
28. Parra M. Investigadores avanzan en la detección precoz de la preeclampsia [Internet]. Chile Noticias. 2016. Disponible en: <http://www.uchile.cl/noticias/122018/investigadores-avanzan-en-la-deteccion-precoz-de-la-preeclampsia>

29. Paris E. Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia [Internet]. OMS. 2015. Disponible en: <https://www.bebesymas.com/salud-de-la-madre/recomendaciones-de-la-oms-para-la-prevencion-y-el-tratamiento-de-la-preeclampsia-y-la-eclampsia>
30. Preeclampsia. Sección: Prevención. Mayo Clinic. 2018- Médica Informativa. [Internet]. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/preeclampsia/symptoms-causes/syc-20355745>
31. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. PubMed. 2018. 18. 2.13. Omori K, Hanayama Y, Naruishi K, Akiyama K, Maeda H, Otsuka F, et al. Gingival overgrowth caused by vitamin C deficiency associated with metabolic syndrome and severe periodontal infection: a case report. Clin Case Reports [Internet]. 2014;2(6): 286–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.114>
31. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review. J Burn Care Res [Internet]. 2011;32(1):110–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01253092-201101000-00016>