
Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)

Creada en 1932 - ISSN 2588-0691
Año 2019. Volumen 44 - Número 2



Indexada a LILACS, LATINDEX (Directorio)

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)

Creada en 1932 - ISSN 2588-0691
Año 2019. Volumen 44 - Número 2



Indexada a LILACS, LATINDEX (Directorio)

Autoridades de la Universidad Central del Ecuador (UCE)

Rector: Dr. Fernando Sempértegui Ontaneda.

Vicerrectora Académica y de Posgrado: Dra. María Augusta Espín Estévez.

Vicerrectora Investigación, Doctorados e Innovación: Dra. María Mercedes Gaviláñez Endara.

Vicerrector Administrativo y Financiero: Eco. Marco Arroyo Posso Zumárraga.

Autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM)

Decano: Ramiro Estrella Cahueñas

Subdecana: Jacqueline Bonilla Merizalde

Director de la revista

Hugo Marcelo Aguilar Velasco, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Editora ejecutiva de la revista

Bertha Estrella Cahueñas, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Co Editor

Juan Carlos Maldonado, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Comité Editorial interno

Pamela Martínez López, Profesor, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UCE

Marcia Racines Orbe, Instituto de Investigaciones en Biomedicina, UCE

Ángel Guevara Espinoza, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Fernando Salazar Manosalvas, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Ramiro López Pulles, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Jorge Pérez Galarza, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Luis Bossano Rivadeneira, Profesor, Facultad de Arquitectura y Urbanismo, UCE

Guillermo Fuenmayor Flor, Profesor, Facultad de Ciencias Médicas, UCE

Consejo Editorial externo

Fernando Abad-Franch. Universidad de Brasilia.

Bernardo Bertoni Jara. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

César Cabezas. Instituto Nacional de Salud, Lima Perú.

Ramiro Cevallos. Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia.

María Atilia Gomez. Especialista en Genética, Buenos Aires, Argentina.

Carlos Espinal. Florida International University.

Angela Junqueira. Instituto Oswaldo- Fiocruz, Rio de Janeiro-Brasil.

Doreen Montag. Centre for Primary Care and Global Health, Queen Mary University of London.

Paulo Peiter. Instituto Oswaldo Cruz Instituto Oswaldo-Fiocruz, Rio de Janeiro-Brasil.

Martha Suarez Mutis. Instituto Oswaldo- Fiocruz, Rio de Janeiro-Brasil.

Equipo de Gestión Editorial

Diseño y diagramación: Lic. Erika González Osorio

Plataforma electrónica y manejo de LILACS: Ing. María Belén Pérez

Publicidad y divulgación: Lic. Erika González Osorio

Entidad editora y responsable de la publicación

Facultad de Ciencias Médicas (FCM)©, Universidad Central del Ecuador.

Iquique N14-121 y Sodiro -Itchimbía, Sector El Dorado, 170403, Quito, Ecuador.

Indexada en LILACS y LATINDEX (Directorio).

Inicio: desde 1932 como Archivos de la FCM, y desde 1950 como Revista de la FCM (Quito).

Ámbito: general en medicina, salud y bienestar, multidisciplinaria.

Contacto: fcm.revista@uce.edu.ec

Tiraje en papel: 1000 ejemplares.

Publicación: semestral.

Disponible en: versión impresa y digital.

Impreso en: Editorial Universitaria.

Publicado: diciembre 2019.

ISSN: 2588-0691

Website: http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/issue/archive



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial-Compartir Igual 4.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador

Contenido

Editorial

| | |
|---|----|
| Limitaciones en el manejo de Mieloma Múltiple en Ecuador. <i>David Garrido, Manuel Granja.</i> | 05 |
|---|----|

Artículos originales

| | |
|---|----|
| Métodos de identificación polifásica aplicados a la búsqueda de microorganismos con potencial industrial. <i>Carmen Salvador Pinos, Nicolás Herrera Naranjo, Stephanie Michelena Tupiza, Humberto González Gavilanez, Miguel Gualoto Oñate, Erenio González Suárez, Leyanis Mesa Garriga, Maira Rojas Carrillo.</i> | 10 |
| Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. <i>Daysi A. Morales, Inés C. Echeverría</i> | 24 |
| Nivel de cumplimiento de apego precoz durante el puerperio inmediato: El Caso del Hospital General Docente Calderón. <i>Joselyn R. Martínez Martínez, Mayra I. Cruz Cevallos</i> | 34 |
| Diagnóstico de infección por <i>Helicobacter pylori</i> mediante test de aliento con urea C-14 en población ecuatoriana. <i>Ronald W. Albán Loayza, Alejandro S. Mayorga Garcés, Wilson P. Zúñiga Silva, Crithian P. Mero Chavez, Daniela G. Valladarez Vázquez, Segundo A. Yancha Toaza, Verónica C. López Poveda</i> | 40 |
| Cumplimiento de las prácticas integrales del parto en los hospitales de segundo nivel del Ecuador: un aporte a la política pública <i>Marcia Mendoza Vélez, Cecilia Magdalena Tapia, Guillermo Fuenmayor Flor</i> | 47 |

Reporte de caso

| | |
|--|----|
| <i>Ginecomastia una realidad subestimada: serie de casos</i> <i>José Julián Pérez Vaca, Cristina Gabriela Ríos Orozco</i> | 54 |
|--|----|

Normas de publicación

| | |
|---|----|
| Normas de publicación 2019 Comité editorial de la revista..... | 60 |
|---|----|

Limitaciones en el manejo de Mieloma Múltiple en Ecuador

David Garrido¹, Manuel Granja².

¹Posgrado de Hematología, Hospital de Clínicas Manuel Quintela, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Hematología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Correspondencia: David Garrido; davidlabinmuno@hotmail.com

Recibido: 04 diciembre 2019; **Aceptado:** 11 diciembre 2019

Limitations in the management of Multiple Myeloma in Ecuador

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de las enfermedades linfoproliferativas de células B y se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas monoclonales, junto a la producción excesiva de inmunoglobulinas no funcionales o cadenas ligeras de inmunoglobulina [1].

El MM activo, adicionalmente a la proliferación neoplásica, es una enfermedad que se acompaña de varias comorbilidades propias de la biología tumoral, lo que incluye el daño esquelético dado por lesiones líticas, fracturas patológicas y compresión medular, la enfermedad renal de tipo nefropatía de cilindros de cadenas ligeras en la mayoría de casos, y también un riesgo incrementado para sufrir infecciones [2].

Globalmente, representa cerca del 1% de todos los tipos de cánceres y el 10% de las neoplasias malignas hematológicas, con una incidencia de aproximadamente 4/100000/año [3]. En occidente, su frecuencia varía de 24280 a 30330 casos nuevos y 12650 muertes en 2016, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de cinco casos por 100000 habitantes [4].

En Latinoamérica, entre 1990 y 2007, se ha reportado que las tasas de incidencia más altas de mieloma múltiple corresponden a

Cali (Colombia) y Quito (Ecuador), afectando especialmente al grupo de pacientes mayores de 60 años, con tasas que varían entre 14.2/100000 y 12.8/100000 para hombres y mujeres, respectivamente [5].

Particularmente en Ecuador, la última actualización sobre cáncer fue publicada por la "Sociedad de Lucha Contra el Cáncer" (SOLCA), que cubrió solo datos de Quito en un período de 2011 y 2015, y no incluyó información sobre MM.

Registro nacional de tumores

Al analizar los datos publicados por el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos publicados en el anuario "Registros Estadísticos de Nacidos Vivos, Defunciones Fetales y Defunciones Generales" correspondientes al año 2019 [6], el número de defunciones registradas por MM llegaron a 192 casos. Entre los pacientes fallecidos, la mediana de la edad fue 67 años con un rango intercuartílico de 19.75, la mayoría fueron hombres (52.1%), residentes en áreas urbanas (84.9%), y de etnia mestiza (83.9%).

La tasa cruda de mortalidad para MM en 2019 fue 1.1 casos por cada 100.000 habitantes, y la tasa de mortalidad ajustada para mayores de 60 años fue 7.88/100000. Con respecto a

Citación: Garrido D, Granja M. Limitaciones en el manejo de Mieloma Múltiple en Ecuador. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 5-9



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No Comercial - Sin obras derivadas 4.0 International License

DOI: <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v44i2.2686>

la mortalidad según la provincia de residencia, Imbabura y Pichincha fueron las más afectadas con tasas de mortalidad de 1.91/100000 y 1.86/100000 **Figura 1A**.

Teniendo como referencia el “Anuario de estadísticas de Salud; camas y egresos hospitalarios 2018” [7], en 2018 hubo 650 altas hospitalarias por MM **Figura 1B**, de las que 53 (8.2%) casos correspondió a defunciones. Las provincias con el mayor número de altas hospitalarias para ese año fueron Guayas (212), Azuay (115), y Pichincha (94).

Una de las dificultades que existe en Ecuador, para el diagnóstico de MM es el número reducido de hematólogos, así como la centralización de estos profesionales en las ciudades más grandes del país como son Quito, Guayaquil y Cuenca, la mayoría de ellos trabajando en hospitales de tercer nivel de atención **Figura 1C**. Al no tener una valoración especializada oportuna, y la falta de sospecha de la enfermedad en el primer y segundo niveles de salud puede traer como consecuencias que los pacientes afectados por MM sean diagnosticados tardíamente, tengan un retraso en la terapéutica, y

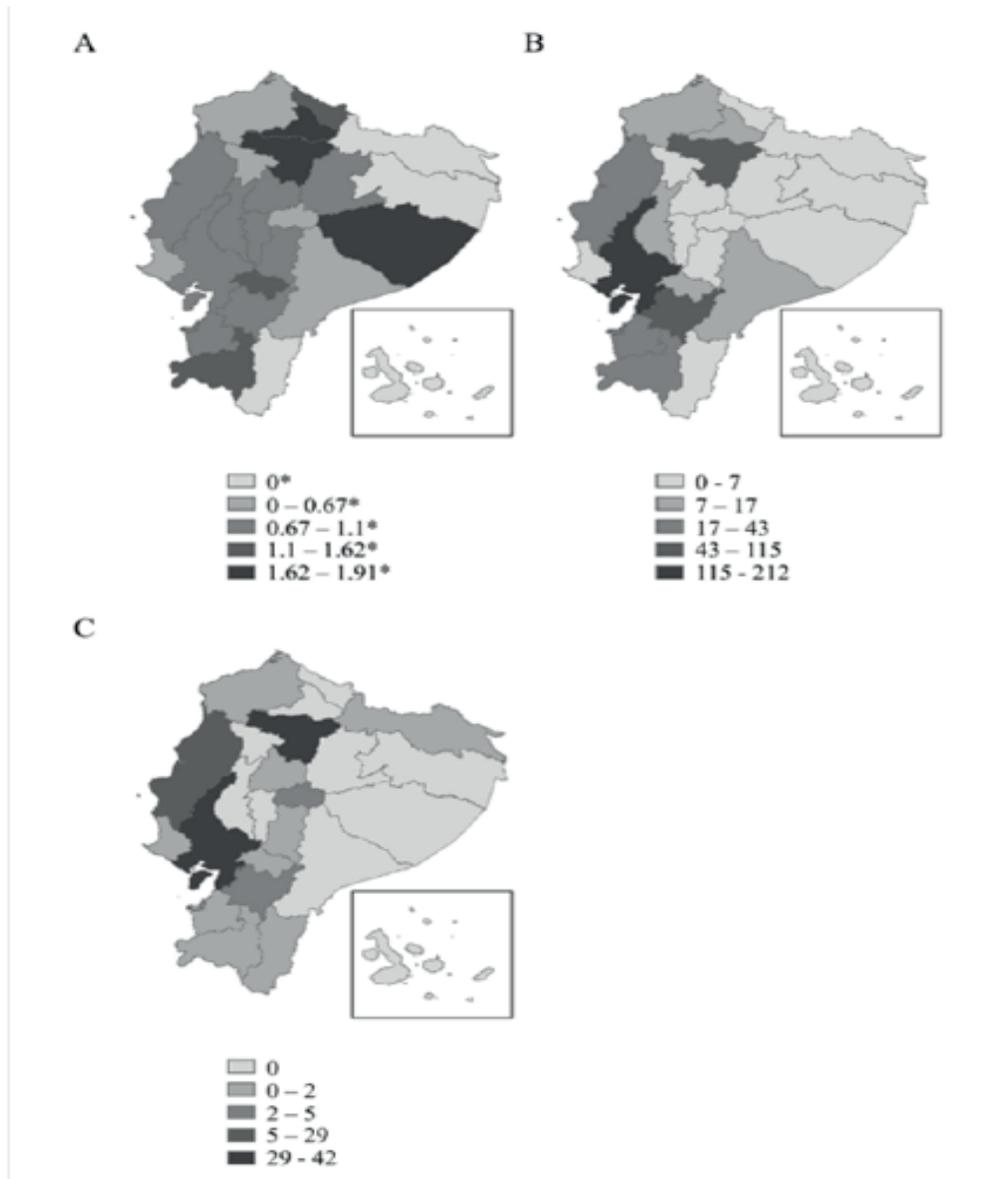


Figura 1. A, Tasas de mortalidad de Mieloma Múltiple en Ecuador, presentadas por provincias, Año 2019; B, Altas hospitalarias por Mieloma Múltiple en Ecuador, presentadas por provincias, Año 2018; C, Número de especialistas en hematología en Ecuador, por provincia, Año 2018.

sufran con mayor gravedad las comorbilidades propias de la enfermedad [8].

Para el diagnóstico del MM, en 2014 el International Myeloma Working Group (IMWG) presentó el consenso de los criterios diagnósticos para MM activo. Estos incluyen el cumplimiento de un infiltrado de células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 10\%$, o presencia de plasmocitoma óseo o extramedular, y uno o más de los siguientes eventos definitorios del mieloma: a) Evidencia de daño en órgano blanco que puede ser atribuible a la proliferación patológica de células plasmáticas, específicamente hipercalcemia (>11 mg/dL), insuficiencia renal (>2 mg/dL), anemia (<10.0 g/dL), y una o más lesiones osteolíticas por radiografía esquelética, tomografía computarizada (TC), o tomografía por emisión de positrones (PET-TC), o b) Uno o más de los marcadores de malignidad, infiltrado de células plasmáticas clonales en médula ósea mayor $\geq 60\%$, radio de cadenas ligeras involucrado: no-involucrada ≥ 100 , o más de una lesión focal por resonancia magnética nuclear (RMN) [3].

Para la estadificación, hace casi 40 años, se introdujo un sistema desarrollado por Durie y Salmon; sin embargo, a pesar de que tiene un amplio uso, su capacidad pronóstica es limitada. En este contexto, en 2005 se creó un sistema internacional de estadificación (ISS) para predecir la progresión de la enfermedad estableciendo tres grupos de pacientes según los niveles de albúmina sérica y $\beta 2$ -microglobulina, y fue revisado en 2015 incluyendo variables citogenéticas y los niveles de LDH (R-ISS) [9,10]. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, como los países latinoamericanos el acceso a herramientas diagnósticas como FISH puede ser limitado. Esto fue evidenciado por el Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM), quienes reportaron para esta región, que el acceso a iFISH varía del 32.6% en las instituciones públicas al 67% en las privadas, y la disponibilidad de citogenética convencional varía del 41.7% en las instituciones públicas al 85.6% en las privadas, dificultando así el uso extendido de R-ISS [11]. De forma

más desalentadora, un estudio realizado en siete países de América Latina evidenció que el 31.9% de los pacientes incluidos no tenían documentado su estadio ISS, lo que refleja la relativa falta de acceso, incluso a la cuantificación de beta 2 microglobulina [12].

Actualmente desconocemos cual es el acceso que hay a estas pruebas en Ecuador. Sin embargo, es necesario señalar que la sola presencia de especialistas en hematología no es suficiente para establecer el diagnóstico de MM. Por ejemplo, la identificación de la infiltración plasmocitaria a través de una biopsia tanto en médula ósea como en otros tejidos será realizada por un patólogo, o el análisis de las pruebas de imagen para encontrar lesiones líticas será realizado por un imagenólogo. Esto refuerza la importancia de contar con equipos interdisciplinarios, así como con hospitales de especialidades en cada provincia, de manera que los pacientes no tengan que ser derivados a lugares lejanos para poder ser diagnosticados. La sobrevivencia de los pacientes afectados por MM ha mejorado en las últimas décadas, especialmente después de la inclusión de inhibidores del proteasoma como Bortezomib, e inmunomoduladores como Talidomida y Lenalidomida, junto con el aumento de la disponibilidad de la terapia con altas dosis de melfalán seguido por trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH).

La recomendación actual en pacientes con MM activo está determinada por la elegibilidad para auto-TPH. La eficacia de esta aproximación fue observada en el estudio Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM) 2009, que demostró excelentes resultados en pacientes elegibles a trasplante, con tasas de sobrevivencia global mayor a 80% a cuatro años [13].

En Ecuador, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es de limitado acceso, y únicamente un centro se encuentra habilitado para realizar este procedimiento habiéndose realizado este tratamiento a 35 pacientes a nivel nacional en 2018 [14], de los cuales descono-

comos cuantos fueron MM. Esto pone en desventaja a los pacientes en Ecuador dado que aunque fueran candidatos a auto-TPH no pueden acceder al mismo, privándolos de la mejor estrategia terapéutica, y aumentando la probabilidad de recaída temprana y la posibilidad de una menor sobrevida.

Tanto en pacientes candidatos o no candidatos a auto-TPH, la recomendación estándar para el tratamiento de inducción son los planes basados en Bortezomib o en Lenalidomida, siendo la combinación Bortezomib, Lenalidomida, y Dexametasona (VRd) la más recomendada [15]. Sin embargo, combinaciones como Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona (CyBorD); Bortezomib + Talidomida + Dexametasona (VTD); Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona (CTD); o Bortezomib + Melfalán + Prednisona (VMP), son planes ampliamente usados. Es importante tener en cuenta que el plan elegido se debe ajustar a las características de cada paciente y el acceso a los distintos medicamentos.

Hasta el año 2019, en el Ecuador no estaba autorizado el uso de Bortezomib en primera línea lo que limitaba seriamente la aplicación de protocolos internacionales. En la décima revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) publicada por el Consejo Nacional de Salud de Ecuador al momento se incluyen Ciclofosfamida (oral y parenteral), Melfalán (oral y parenteral), Talidomida, y Bortezomib para primera línea de tratamiento, y Lenalidomida en pacientes refractarios o recaídos a dos terapias previas de tratamiento. Cabe recalcar que el sólo hecho de que los medicamentos consten en el CNMB no asegura la disponibilidad en los hospitales ya que esto depende de la oportuna asignación de presupuestos y cumplimiento de procesos burocráticos de compras públicas.

Otro problema de particular importancia en Ecuador es la falta de acceso a auto-TPH, incluso en pacientes elegibles, dada la escasa cantidad de camas de trasplante y la larga lista de espera que en ocasiones sobrepasa los 12 meses desde la documentación de respuesta

completa o muy buena respuesta parcial hasta que puedan acceder al auto-TPH.

Es lógico pensar que si estos pacientes no van a acceder a trasplante deberían ser tratados con las mejores opciones posibles, y en este sentido deberían tener la oportunidad de recibir en primera línea de tratamiento el esquema triplete VRd con el objetivo de alcanzar la mejor respuesta posible. El objetivo principal debe enfocarse a completar el tratamiento con auto-TPH una vez alcanzada la mejor respuesta posible con tripletes basados en IP e IMiDs. Las nuevas opciones terapéuticas Daratumumab, Pomalidomida, o Carfilzomib deberán considerarse en aquellos pacientes que han progresado o recaído con los tratamientos convencionales [16]. Finalmente, el beneficio de la terapia de mantenimiento ha sido observado principalmente con Lenalidomida y Bortezomib, por lo que es necesaria la aprobación de estos dos fármacos para esta indicación [17].

Otro escenario corresponde a los pacientes añosos no elegibles a trasplante, en quienes la primera línea de tratamiento recomendada suele ser los planes Lenalidomida + Dexametasona (Rd), y VMP, ambos aprobados por la European Medicines Agency (EMA) [18]. Este grupo al momento cuenta con pocas opciones terapéuticas con limitaciones similares a los pacientes elegibles.

Existen varias limitaciones a superar en el manejo de MM en Ecuador que incluyen el déficit y centralización de especialistas médicos en las principales ciudades del país, la tardanza en diagnóstico y referencia al especialista, el deficiente acceso a test diagnósticos básicos y especializados, el reducido número de unidades de hemato-oncología especialmente en hospitales de provincia, y el limitado número de opciones terapéuticas incluyendo el auto-TPH. Adicionalmente, es importante reportar datos nacionales tanto en estudios observacionales como experimentales, que permitan conocer la realidad de nuestra población con respecto a la biología de la enfermedad y las respuestas al tratamiento disponible.

Referencias

1. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-476.
2. Hussein MA. Multiple myeloma: most common end-organ damage and management. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(2):170-8.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
4. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):470-6.
5. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* 2018;7(5):2101-08.
6. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Defunciones generales 2019. [Internet]. Quito: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos; 2019 [citado 2020 Sep 4]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales-2019/>
7. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Camas y egresos hospitalarios. [Internet]. Quito: Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos; 2019 [citado 2020 Sep 4]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
8. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM.* 2007;100(10):635-40.
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
11. Riva E, Schutz NP, Peña C, Villano F, Ruiz-Argüelles GJ, Navarro JR, et al. Significant differences in test availability and access to novel drugs for multiple myeloma between public and private hospitals in Latin America. Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM). *Blood* 2018;132(1):2244.
12. de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 188(3):383- 93.
13. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Cailot D, Escoffre M, et al. Autologous transplantation for Multiple Myeloma in the era of new drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood* 2015;126(23):391.
14. Huertas J, Garrido D, Serpa F. Organ transplantation in Ecuador. *Transplantation.* 104(3):445-47.
15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 95(5):548-67.
16. Rajkumar, SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019; 37(S1): 62-65.
17. Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, Bowman AS, Lentzsch S. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(2):55-70.
18. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.

Métodos de identificación polifásica aplicados a la búsqueda de microorganismos con potencial industrial

Carmen Salvador Pinos¹, FNicolás Herrera Naranjo¹, Stephanie Michelena Tupiza¹ Humberto González Gavilanez², Miguel Gualoto Oñate³, Erenio González Suárez⁴, Leyanis Mesa Garriga⁵, Maira Rojas Carrillo³

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

² Facultad de Ingeniería Química. Universidad Central del Ecuador

³ Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.

⁴ Departamento de Ingeniería Química. Facultad de Química y Farmacia. Universidad Central "Marta Abreu" Cuba.

⁵ Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (Agrosavia). Centro de Investigación Tibaitatá Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

Correspondencia: Carmen Salvador Pinos; casalvador@uce.edu.ec

Recibido: 01 octubre 2019; **Aceptado:** 06 noviembre 2019

Resumen

Introducción: La bioprospección de metabolitos de interés antropogénico emplea métodos de recolección de microorganismos en ecosistemas extremófilos o endémicos. La microbiota aislada en estos lugares puede o no incluir microorganismos patógenos. Es imprescindible un enfoque interdisciplinario que permita abordar la búsqueda de las especies de interés mientras se preserva la buena salud de los investigadores.

Objetivo: Identificar molecular, bioquímica y morfológicamente microorganismos patógenos humanos en cepas celulolíticas de importancia industrial almacenadas en el banco de cepas del Laboratorio de Investigación de la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Central del Ecuador, procedentes del Yasuní, la Antártida y Balzapamba.

Métodos: Se realizó un estudio de bioprospección de bacterias celulolíticas empleando técnicas de microbiología ambiental. Se evaluaron las características morfológicas mediante tinciones, como por ejemplo Gram. Además, se realizaron pruebas bioquímicas y antibiogramas para bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Las pruebas moleculares utilizaron extracción de ADN bacteriano para la secuenciación Sanger del gen 16S.

Resultados: Se encontraron las especies *Klebsiella pneumoniae* (Y2 y Y3r) y *Nocardia asteroides* (Y1 y Y3p) en las muestras de material lignocelulósico recolectadas en Yasuní, mientras que las especies aisladas en la Antártida y en Balzapamba corresponden a *Bacillus subtilis*.

Conclusiones: Se identificaron cepas pertenecientes a diferentes géneros bacterianos. Las bacterias del género *Klebsiella*, en las muestras colectadas en Yasuní, podrían tener un potencial patógeno. Eso se puede corroborar con técnicas de genotipificación. Por lo tanto, puede existir riesgo para los seres humanos que realizan bioprospección en ese ecosistema y se deben tomar medidas de bioseguridad.

Palabras clave: Microorganismos patógenos, microorganismos Antártida, identificación molecular, 16S, bioprospección.

Polyphasic identification methods applied in searching for microorganisms with industrial potential

Abstract

Background: The bioprospection of metabolites of anthropogenic interests employs methods of collecting microorganisms in extremophile or endemic ecosystems. The microbiota isolated in these places may or may not include pathogenic microorganisms. Therefore, an interdisciplinary approach is essential to address the search of the species of interest while the good health of the researchers is preserved.

Objective: To identify in molecular, biochemical and morphologically ways some human pathogenic microorganisms in cellulolytic strains of industrial importance stored in the strain bank of the Research Laboratory of the Faculty of Chemical Engineering at the Central University of Ecuador, from Yasuní, Antarctic and Balzapamba.

Methods: IA bioprospecting study of cellulolytic bacteria was performed using environmental microbiology techniques. Morphological characteristics were assessed by Gram staining. In addition, biochemical tests and antibiograms were performed for Gram-negative and Gram-positive bacteria. The molecular tests used extraction of bacterial ADN for 16S gene Sanger sequencing.

Results: The species *Klebsiella pneumoniae* (Y2 and Y3r) and *Nocardia asteroides* (Y1 and Y3p) were found in samples of lignocellulosic material collected in Yasuni, while the isolated species in Antarctica and Balzapamba correspond to *Bacillus subtilis*.

Conclusions: Strains belonging to different bacterial genera were identified. The bacteria of the genus *Klebsiella* from the samples collected in Yasuní could have a potential pathogen. This can be corroborated with genotyping techniques. Therefore, there could be a risk to humans who perform bioprospecting in that ecosystem and biosecurity measures should be taken.

Keywords: Pathogenic microorganisms, Antarctic microorganisms, molecular identification, 16S, bioprospecting.

Citación: Salvador Pinos C, Herrera Naranjo N, Michelena Tupiza S, González Gavilanez H, Gualoto Oñate M, González Suárez E, Mesa Garriga L, Rojas Carrillo M. Métodos de identificación polifásica aplicados a bacterias celulolíticas provenientes de la Antártida, Yasuní y Balzapamba, para la búsqueda de microorganismos inocuos. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 10-23.



Introducción

Los estudios de bioprospección en áreas megadiversas o con especies extremófilas aíslan microorganismos inocuos y patógenos, los mismos que son empleados en diferentes proyectos en las ciencias puras y aplicadas. Estos microorganismos no son identificados a priori y podrían ser potenciales agentes infecciosos [1].

La búsqueda de microorganismos con potencialidad en la expresión de enzimas celulolíticas lleva a los investigadores a sitios con alta diversidad o con condiciones ambientales extremas, factores que favorecen la constitución de un genotipo microbiano que permite la expresión del fenotipo buscado para la adaptación [2]. El presente estudio se interesa en el aspecto de la salud humana de la recolección de muestras biológicas, considerando el riesgo para los investigadores de encontrarse con cepas patógenas.

Las muestras almacenadas en el banco de cepas proceden de tres lugares: Parque Nacional Yasuní, Balzapamba, y una playa de la Antártida. El Parque Nacional Yasuní está calificado científicamente como Refugio del Pleistoceno (Napo-Ucayali), debido a su gran tamaño y abundante biodiversidad, dispersión de seres vivos y altísimo endemismo. Está ubicado en la Amazonía baja (300-100 msnm), con abundancia de zonas de sistemas fluviales y lacustres permanentes y estacionales, en el área oriental de la provincia de Orellana, llegando a la frontera con Perú [3].

Balzapamba está ubicada entre las provincias de Los Ríos y Bolívar a 32 km de Babahoyo y 68 km de la ciudad de Guaranda. Es punto de confluencia climática y corredor biológico entre la Sierra y la Costa. Cuenta con diversidad de flora y fauna y una exuberante producción agrícola [4].

La Antártida es uno de los lugares más extremos del planeta por el intenso frío que sufre durante la mayor parte del año y por las escasas precipitaciones, por lo que es escenario

de intensas investigaciones por parte de muchos países. Muchas de ellas intentan hacer viables asentamientos permanentes con fines de explotación minera. El Ecuador considera de importancia estratégica futura mantener una presencia activa en el continente blanco, mediante la investigación científica [5].

El interés bioprospectivo en los lugares mencionados viene del hecho de que los lugares con alta diversidad (Balzapamba, Yasuní) y endemismo (Yasuní) representan un reto para la evolución de los organismos que viven en ellos, así como para los que viven en climas extremos (Antártida). Presentan estrategias evolutivas adaptadas al medio como la síntesis de enzimas con mayor actividad específica que las de microorganismos de zonas templadas o con menos presión o competencia evolutiva, siendo así interesantes por su potencial aplicación en la industria biotecnológica [6].

La identificación de la microbiota en el estudio fue realizada mediante estudios microbiológicos, bioquímicos y moleculares. Aunque en los últimos años existe un crecimiento importante en la oferta de métodos genotípicos aplicados al diagnóstico microbiológico, la mayor parte de los procesos de identificación siguen utilizando métodos fenotípicos, puesto que su realización, lectura y costo los hacen más asequibles [7]. Además, uno de los factores clave para identificar a las bacterias como agentes patógenos depende de su aislamiento en cultivo puro. Una colonia en cultivo puro está compuesta por un solo tipo de microorganismo y procede de una sola célula original. Incluso, en genética molecular clásica bacteriana, las pruebas de identificación se deben realizar a partir de cultivos puros [7]. Sin embargo, se calcula que en la actualidad se identifica menos del 10% de los microorganismos patógenos que provocan enfermedades por la imposibilidad de cultivar o analizar estos organismos con sondas moleculares [8]. Cada microorganismo tiene su propia habilidad para mutar y crear un modo efectivo de infección para su “bienestar”. Muchos organismos son difíciles de cultivar y en estos casos son útiles

las técnicas que revelan su afinidad midiendo la hibridación entre ácidos nucleicos o analizando la secuencia del ADN [8].

Por todo lo anterior, el objetivo principal de la investigación fue identificar molecular, bioquímica y morfológicamente microorganismos patógenos humanos en cepas celulolíticas de importancia industrial recolectadas en puntos específicos de la Antártida, Yasuní y Balzapamba, las mismas que se encuentran depositadas en el banco de cepas celulolíticas en el Laboratorio de Investigación de la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Central del Ecuador.

Métodos

Diseño del estudio

Se empleó un estudio observacional, en el que se aplicó un diseño descriptivo. El universo correspondió al banco de cepas celulolíticas de los tres lugares mencionados (Yasuní, Balzapamba y Antártida), de los que se desconoce sus características bioquímicas y moleculares. Se desea identificar la especie a la que pertenecen para que, en caso de existir cepas patógenas, éstas sean descartadas, y se considere la elaboración de protocolos de bioseguridad para futuras bioprospecciones.

Población microbiana en estudio

El banco de cepas está compuesto por 15 individuos bacterianos de los que se desconocían sus características bioquímicas y moleculares. Éstas fueron purificadas y almacenadas en el Laboratorio de Investigación de la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Central del Ecuador. A partir de éstas se han realizado algunos estudios enzimáticos para establecer un banco de cepas celulolíticas y obtener de glucosa y etanol, que son productos de importancia industrial [1,6].

Recolección de las muestras

En Yasuní (en las coordenadas 0°43'37.3"S 75°32'56.0"O), el personal del "Programa de

Viveros y Reforestación" de producción, en coordinación con Petroamazonas, recolectó dos libras de hojarasca en descomposición que estaban en el suelo de un bosque primario cercano al área de explotación del pozo petrolero. Para la estimación de que el punto de colección era "bosque primario" (es decir, no afectado por explotación maderera, agrícola o minera, resultado final de etapas ecológicas sucesivas, poseedor de su biodiversidad original completa con poca o ninguna foránea, dominado por una cubierta continua de árboles de dosel, y agua y suelo no contaminados) [9], se confía en el conocimiento del lugar de los técnicos del vivero, que manejan a diario los indicadores para los diferentes estados de alteración de la selva local. Ambas entidades autorizaron el permiso para la recolección de semillas y material lignocelulósico nativo en el Bloque 43, dentro del marco del proyecto "Desarrollo Responsable del Bloque" [10].

En Balzapamba (coordenadas 1°45'47.8"S 79°10'56.8"O), el personal que laboraba en la molienda de caña en la hacienda "La Industria" realizó la recolección de bagazo de caña de azúcar (proveniente de la variedad de caña piojota negra) guardado apilado, para la generación de calor. Se recolectaron dos libras de bagazo de caña de azúcar. Las muestras fueron lavadas con agua peptonada estéril.

En la Antártida, en la Estación Pedro Vicente Maldonado (coordenadas 62°26'56.2"S 59°44'28.0"O; altitud cinco msnm), investigadores del Comité Asesor científico DIGEIM-FUNDEMAR eligieron un transecto de 200 m de la zona de playa de la Ensenada Guayaquil, frente a la Estación Maldonado, y recolectaron 120 g de algas en descomposición de la especie *Callophyllis atosanguinea*, arrastrada por el oleaje y mareas a la playa, separándola de los residuos de otras algas abundantes en la zona costera. El material colectado se lavó con suero salino [6, 11].

La metodología de lavado empleada consistió en seleccionar 60 g de la muestra, tomados al azar de diferentes puntos del sustrato,

los que fueron colocados en las soluciones de agua peptonada y salina respectivamente. Las mezclas fueron agitadas, por separado, a 450 rpm en una plancha de agitación, durante 10 h, hasta que el material se disgregó, considerándose una solución madre. un ml de la solución madre fue llevada a nueve ml de agua peptonada. Se sembraron las tres últimas diluciones en medio PCA (Plate Count Agar) y PDA (Potato Dextrose Agar) a $\pm 37^{\circ}\text{C}$ para bacterias y a $\pm 25^{\circ}\text{C}$ para hongos.

Purificación de los microorganismos

La purificación de los microorganismos se llevó a cabo resemebrando las muestras aisladas en agar nutritivo PCA varias veces mediante la técnica de agotamiento de estría hasta obtener colonias de un solo tipo morfológico. Adicionalmente, se sembró cada cepa pura en caldo nutritivo para estudios posteriores [6].

Pruebas de esporulación

Se aislaron 108 colonias de bacterias, 60 de levaduras y 70 hongos, que mostraron diferencias morfológicas macroscópicas y fueron sometidas a una prueba de esporulación, que consistió en someter al microorganismo en cinco ml de agua peptonada, durante 10 min a 80°C , para después sembrarlo nuevamente y observar las que sobrevivieron.

Identificación fenotípica

La identificación de las cepas almacenadas en criotubos, y recuperadas en caldo tioglicolato se realizó por métodos convencionales

basados en las características fenotípicas. El esquema tradicional permitió observar tanto la morfología como el desarrollo y propiedades bioquímicas y metabólicas. El cultivo en agar sangre diferenció el tipo de hemólisis que producían las cepas en estudio; el cultivo en agar MacConkey diferenció a los Gram-negativos, en aquellos que utilizan la lactosa (lac+) de los que no la utilizan (lac-).

La metodología de siembra en agar sangre fue realizada por la técnica de estricación por agotamiento, este proceso es similar al seguido en aislamiento y purificación [12], utilizando una temperatura de incubación de 37°C por 24 horas.

En el proceso de identificación bacteriana tradicional, para la identificación de género y especie se utilizó una batería de pruebas tradicionales y comerciales (API Biomeriux) de manera secuencial y simultánea, en función de la observación realizada en agar sangre y MacConkey. Finalmente se identificó el microorganismo a nivel de género y especie.

Cepas Seleccionadas

De las 15 cepas en estudio, se seleccionaron las de alto interés industrial, por presentar una alta producción de glucosa, de acuerdo a estudios enzimáticos realizados [1]. Éstas corresponden a las accesiones Bal3, Y1, Y3r, Ant12N5, Y2 y Y3p (**Tabla 1**).

El posible género de las cepas a identificar, de acuerdo a un estudio exploratorio realizado al inicio de este trabajo en la Facultad de Ingeniería Química, arrojó el dato de que las cepas de in-

Tabla 1. Posibles géneros de las cepas de acuerdo a las características morfológicas en agar Maconkey

| Código | Género y especie |
|---------|-------------------|
| Y1 | <i>Nocardia</i> |
| Y2 | <i>Klebsiella</i> |
| Y3r | <i>Klebsiella</i> |
| Y3p | <i>Nocardia</i> |
| Ant12N5 | <i>Bacillus</i> |
| Bal3 | <i>Bacillus</i> |

terés industrial podían corresponder a los géneros *Nocardia* sp., *Klebsiella* sp. y *Bacillus* sp. Se emplearon medios de cultivo McConkey y Lac-trimel, para determinar el género y determinar las técnicas a emplear y el manejo de bioseguridad.

Identificación polifásica (análisis morfológicos, bioquímicos y moleculares)

Para realizar los análisis que permitan identificar los organismos patógenos se propuso el empleo de los métodos fenotípicos (morfológico y bioquímico) y moleculares.

En los métodos fenotípicos se evaluaron las características de tinción de la membrana celular y el crecimiento en sustratos específicos para determinar clases de microorganismos de acuerdo a Bergey, tomo dos. En los métodos moleculares se estudiaron secuencias genéticas bacterianas amplificadas de la región V3 y V4 del gen 16S del ARNr y se las comparó con la base de datos NCBI, para llegar a la identificación final del microorganismo [13].

Métodos fenotípicos

Se partió de la observación morfológica de una muestra previamente fijada al calor y sometida a la tinción Gram [14]. También se preparó una placa para realizar la tinción de Ziehl-Neelsen [8] en búsqueda de bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR).

Las características macroscópicas: morfología y hemólisis, se definieron mediante cultivo en agar sangre y MacConkey. La diferenciación bacteriana se realizó mediante pruebas preliminares convencionales rápidas (catalasa y oxidasa), pruebas con lectura de 18-48h (OF, rojo de metilo, TSI, citrato, urea, Voges-Proskauer, sim), y sistemas comerciales multipuebas (API 20E y 20NE).

Estudios para cepas Gram-negativas

Se aplicaron pruebas API 20E y API 20NE para bacterias Gram-negativas (oxidasa- y oxidasa+) [15].

Prueba de susceptibilidad de cepas Gram-negativas

A cada cepa Gram-negativa se le realizó una prueba de susceptibilidad antimicrobiana, para observar su comportamiento contra varios antibióticos y conocer si existe resistencia o sensibilidad a ellos [12].

Los discos utilizados para enterobacterias fueron:

Ampicilina sulbactam (AMP), Amikacina (AK), Ciprofloxacina (CIP), Gentamicina (CN), Trimetoprim sulfametoxazol (SXT), Cefalotin (KF), Meropenem (MEM), Ampicilina (AMP), Ceftriaxona (CRO). Según el M100-S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement se obtuvieron los valores de referencia para en antibiograma mediante la técnica de difusión de disco.

Estudios para cepas Gram-positivas

A cada cepa Gram-positiva se le realizó la prueba de catalasa. Dependiendo del resultado, se eligió la prueba con la que se continuaría el estudio, de acuerdo a los métodos encontrados en el Manual de Técnicas en Microbiología Clínica de la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas [16].

Además, se realizaron pruebas de movilidad, hidrólisis de gelatina, sensibilidad a penicilina recomendadas por el mismo autor para confirmar o descartar el género *Bacillus*.

Las pruebas de Voges-Proskauer y movilidad a 15-20°C también se realizaron para confirmar o descartar los géneros *Listeria* y *Corynebacterium* ya que resultados positivos en ambas pruebas corresponden a *Listeria* sp. y ambas pruebas negativas a *Corynebacterium* sp.

Extracción de ADN bacteriano

Una vez obtenidas las colonias puras de las muestras estudiadas se sembraron cada una

de las cepas en caldo nutritivo Difco para posteriormente extraer el ADN.

Se colocaron tubos con 10 mL de caldo nutritivo y en cada tubo se inoculó la cepa pura a identificar.

El ADN fue extraído aproximadamente de 2E9 UFC. En el caso de las bacterias Gram-positivas se modificó ligeramente el protocolo aumentando la cantidad de Proteinasa K y el tiempo y la temperatura de incubación para obtener buenos resultados de extracción. Se empleó un kit de purificación Pure Link Genomic ADN (Invitrogen) para todos los productos de extracción de ADN.

PCR

El volumen final de 50 μ L por reacción fue amplificado en un termociclador Thermal cycler Multigene Gradient (Labnet International, Inc.). Por reacción se tuvo 10 μ L de ADN a una concentración de cinco ng/ μ L, 100 μ M de cada cebador, 2.5 nM de dNTPs, de 50 nM de MgCl₂ y cinco U Taq Polimerasa (Invitrogen). Los cebadores empleados para la secuenciación de la región 16S RNAr fueron el 8 Forward AGA-GTTTGATCCTGGCTCAG y el 1492 Reverse (s) GGTTACCTTGTTACGACT. Se purificó la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) con el Pure Link PCR Purification Kit (Invitrogen).

Amplificación del gen 16S

Se variaron las condiciones de temperatura y duración de los ciclos [6] hasta obtener el siguiente ciclo de amplificación: La desnaturalización fue llevada a cabo en un ciclo de 45 segundos a 95°C seguido de 25 ciclos de 94°C por 15 segundos (continuación de la desnaturalización). Luego otro ciclo de 56°C por 30 segundos (annealing) y la etapa final de 72°C para la fase de extensión.

Cuantificación de ADN

Los fragmentos de amplificación fueron verificados por electroforesis en geles de agarosa

al uno por ciento. Se empleó un marcador de peso molecular de un Kb para determinar el tamaño de los amplicones obtenidos en la PCR. Se corrió el gel a 100 V, 500 mA y 45 min. Se verificó la concentración por fluorimetría empleando el Qubit® 3.0 Fluorometer y el NanoDrop de Thermo Fisher Scientific (Thermo Scientific™ NanoDrop 2000), debido a que algunas muestras sobrepasaron la linealidad del fluorómetro.

Purificación PCR

El producto de la PCR se purificó mediante un kit comercial de Invitrogen con el objeto de eliminar subproductos, cebadores y dNTPs contaminantes que impidan la secuenciación [17]. Secuenciación Sanger del gen 16 S ARNr.

Para realizar la amplificación Sanger los primers se diluyeron a una concentración de 15 pmol/ μ L. Se limpiaron y ensamblaron las secuencias obtenidas con un programa bioinformático y se compararon las secuencias ensambladas con la base de datos GenBank [17]. Las secuencias en pares de bases (bp) Forward y Reverse fueron alineadas empleando el Database GenBank usando el Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) del National Center for Biotechnology Information [18].

Bioseguridad para el manejo de las cepas

El manejo para las cepas identificadas se lo realizó de acuerdo al Manual de Bioseguridad en Laboratorios de la OMS, por lo tanto, las cepas inocuas estaban dentro del grupo de riesgo I, mientras que las patógenas están dentro del grupo de riesgo II [19].

Estandarización de los datos

Los datos fenotípicos (morfológicos y bioquímicos) fueron recolectados realizando cuatro veces la medición u observación.

Para el análisis molecular específicamente para la secuenciación del gen 16S, se empleó un control positivo, el cual correspondió a la bacteria *Bacillus subtilis*. Esto ayudó a

mejorar la exactitud y precisión de los datos que se obtuvieron.

Análisis estadístico

Análisis molecular

El estudio molecular fue realizado únicamente para la cepa inocua, en vista de que ésta sería la recomendada para la manipulación en una industria que produciría 500 HL de etanol [20]. Se realizó un análisis de identidad o similitud al 99%, fue empleada la plataforma BLAST del NCBI. Se calcularon los coeficientes de distancia, correlación y asociación. Estos coeficientes nos permiten medir las diferencias y coincidencias entre los sujetos estudiados y encontrar su identidad al compararla con una base de datos mundial.

Análisis de datos morfológicos y bioquímicos

Se calculó la moda (frecuencia), para encontrar el dato (cepa patógena) que tiene mayor frecuencia dentro de la distribución de la población del banco de cepas. Una vez recogida la información, fue ingresada en una hoja de cálculo de la aplicación Excel 2017.

Consideraciones éticas

Esta investigación fundamenta su ámbito bioético en los principios de beneficencia y no maleficencia promovidos por organismos internacionales como la UNESCO, en vista de que se busca descartar cepas patógenas que puedan generar problemas de salud a los investigadores que las manipulan con intereses biotecnológicos.

En relación a la recolección de las muestras biológicas en Balzapamba y Antártida, la actividad ha sido realizada a través del permiso de acceso a los Recursos Genéticos con fines de Investigación Científica, emitido por el Ministerio del Ambiente de Ecuador. En el caso de las muestras colectadas en las áreas de intervención de Petroproducción en la Amazonía, la entidad posee sistemas de gestión ambien-

tal que cumplen con el Reglamento Ambiental de Operaciones Hidrocarburíferas. En este caso se aplicaron los Artículos. 13 y 14.

Además, el desarrollo de este trabajo se sustentó sobre la base de las leyes establecidas en la Constitución de la República del Ecuador, en los artículos 350, 357, 358 y 385, que impulsan y aseguran la adquisición de conocimientos nuevos, así como el desarrollo y difusión de éstos.

Resultados

Purificación y crecimiento de los microorganismos

Las cepas provenientes de Yasuní y Balzapamba, tras la primera purificación, mostraron la aparición de UFC entre las 24 y 48 horas posteriores a su siembra, mientras que las bacterias provenientes de la Antártida, a excepción de Ant12N5, crecieron entre los 15 a 19 días de incubación. En la **Tabla 2** se observan las cepas purificadas por primera vez, segunda vez, las veces que se repitió su siembra y el tiempo de generación del microorganismo en días.

Estudio morfológico de las cepas esporulantes de importancia antropogénica

Se encontró que nueve muestras corresponden a bacilos Gram-positivos. También se encontraron tres muestras correspondientes a cocos Gram-positivos y dos muestras son bacilos Gram-negativos de tipo enterobacterias.

Pruebas bioquímicas e identificación preliminar de las cepas

Se observaron patrones de crecimiento de microorganismos aerobios y anaerobios facultativos en el caldo tioglicolato. Las muestras Bal3, Y1, Y3p y Ant12N5 fueron compatibles con aerobios estrictos y las cepas Y2 y Y3r tuvieron características para ser consideradas anaerobios facultativos.

Tabla 2. Crecimiento de las cepas purificadas

| Cepa | Primer tiempo de generación (días) | Segundo tiempo de generación (días) | Nº de repeticiones |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Ant12N1 | 15 | 2 | 3 |
| Ant12N3 | 15 | 2 | 3 |
| Ant12N5 | 16 | 2 | 3 |
| Ant5N1 | 17 | 2 | 3 |
| Ant5N2 | 15 | 2 | 3 |
| Ant5N4 | 19 | 7-15 | 2 |
| Ant5N5 | 15 | 2 | 3 |
| Ant5N6 | 15 | 2 | 3 |
| Ant5N7 | 18 | 2 | 3 |
| Ant5N8 | 17 | 2 | 3 |
| Bal3 | 1 | 1 | 4 |
| Y1 | 1 | 1 | 4 |
| Y2 | 1 | 1 | 4 |
| Y3r | 2 | 2 | 5 |
| Y3p | 2 | 2 | 5 |

Las muestras Y3p, Bal3 y Ant12N5, fueron sembradas a partir del caldo tioglicolato, crecieron en agar sangre mostrando beta hemólisis muy marcada, las muestras Y2 y Y3r crecieron en agar sangre y también en agar McConkey, ya que éstas eran Gram-negativas. Las cepas Y1 y Bal3 tuvieron un crecimiento en superficie, lo que sugiere un microorganismo aerobio. Las cepas Y2 y Y3p tuvieron crecimiento denso en el caldo, por lo que se sospecha de un microorganismo anaerobio facultativo. Finalmente, la cepa Ant12N5 tuvo formación de película en la superficie, lo cual también sugiere un microorganismo aerobio.

Pruebas bioquímicas para Gram-negativas

Al realizar las pruebas en agar Kligler, citrato de Simmons, RMVP, lisina, SIM y malonato se obtuvo el perfil bioquímico de cada cepa Gram-negativa en el que se encontró que ambas cepas eran *Klebsiella pneumoniae*.

Al comparar los resultados de las baterías bioquímicas aplicadas a Y2 y Y3r con los resultados de las pruebas API 20e aplicadas a las

mismas, se encontró que las pruebas bioquímicas API 20e para enterobacterias muestran un perfil bioquímico que confirma el resultado de *Klebsiella pneumoniae* en un 97.7%.

Se valoraron los resultados de cada prueba Api 20e y se obtuvo la clave 5215773 en cada cepa, esta clave fue comparada con la base de datos Api Biomeriux, confirmando así que cada cepa corresponde a una *Klebsiella pneumoniae* en un 97.7%

Antibiogramas de cepas Gram-negativas

Se realizaron antibiogramas a todas las Gram-negativas para conocer el comportamiento de las cepas frente a los antibióticos. La cepa Y2 fue sensible a todos los discos; en cambio, la cepa Y3r fue resistente a la ampicilina sulbactam (SAM) y a la cefalotina (KF), lo que indica que son dos cepas diferentes de *Klebsiella pneumoniae*.

Pruebas bioquímicas para Gram-positivos

En la prueba de catalasa se observó que la reacción fue positiva en todas las cepas.

Al ser todos catalasa positivos, podrían tratarse de los géneros: *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Listeria* sp., *Nocardia* sp. o *Streptomyces* sp., para lo cual se procedió con más pruebas bioquímicas.

En resumen, el 13% correspondió a cepas Gram-negativas y 87% a Gram-positivas.

Resultados de los ensayos para la determinación del género *Bacillus*

Las muestras Bal3 y Ant12N5 fueron positivas para la prueba de hidrólisis de gelatina. También tuvieron movilidad positiva, algo común en la mayoría de especies del género *Bacillus* sp. Además, fueron sensible a la penicilina. Este resultado se relaciona con la forma de la colonia, que era propia del género *Bacillus* sp., y el resultado de la tinción Gram.

En el metabolismo de azúcares se observa que degradan fácilmente el sorbitol y la arabinosa y en menor proporción la sacarosa y la amigdalina, características metabólicas propias del género *Bacillus* sp.

Resultados de los ensayos para la determinación del género *Corynebacterium* y *Listeria*.

Al realizar las pruebas del metabolismo de glucosa, Voges Proskauer y movilidad a 25°C, se encontró que ninguna cepa poseía el perfil bioquímico de los géneros *Corynebacterium* y *Listeria*.

Resultados de los ensayos para la determinación del género *Nocardia* y *Streptomyces*

A las cepas se les realizó una tinción de Ziehl-Neelsen para detectar bacilos ácido-alcohol resistentes, compatibles con el género *Nocardia*.

Las cepas Y1 y Y3p fueron positivas para la tinción. Además, la forma característica de su colonia confirmó que era una cepa de *Nocardia* asteroides.

Identificación molecular de las cepas de interés

Se obtuvo una cantidad de ADN mayor a 5 ng/dL (**Figura 1**). Inicialmente, no se amplificó el gen 16S. Sin embargo, después de aplicar la purificación del producto PCR, se obtuvo un fragmento de 1200 pb, que era el esperado para la secuenciación.

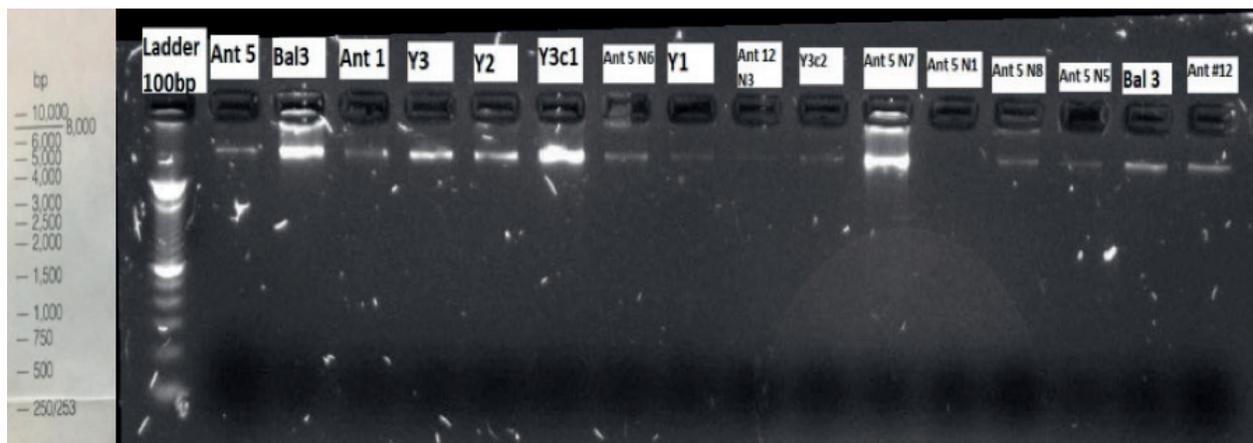


Figura 1. Evaluación de la calidad del ADN extraído de cada cepa.

La secuenciación Sanger permitió obtener secuencias de calidad superiores a 90% (**Figura 2**). Se realizó el análisis mediante BLAST de las muestras Ant12N5 y Bal3. Las dos muestras, correspondientes a Ant12N5 y Bal3, presentaron un porcentaje de identidad del 99% y 100% respectivamente con la especie *Bacillus subtilis* (**Tabla 3**).

De las seis cepas identificadas, el 67% tiene un potencial patógeno, que se puede confirmar aplicando técnicas de genotipificación. Solo dos cepas que representan el 33% fueron inocuas (**Tabla 4**).

Empleando técnicas moleculares como el Multilocus Sequence Typing (MLST) o a mayor pro-

fundidad el Whole Genome Sequencing (WGS), estas bacterias y establecer su valor en proyectos biotecnológicos.

Tabla 3. Resultados de secuenciación Sanger para Bal3 y Ant12N5

| Muestra | Longitud Secuencia | Calidad Secuencia | Organismo | Fragmento | % Identidad |
|---------|--------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
| Ant12N5 | 1435 | 95.4 | Bacillus subtilis | 16S | 99 |
| Bal3 | 1415 | 96.3 | Bacillus subtilis | 16S | 100 |

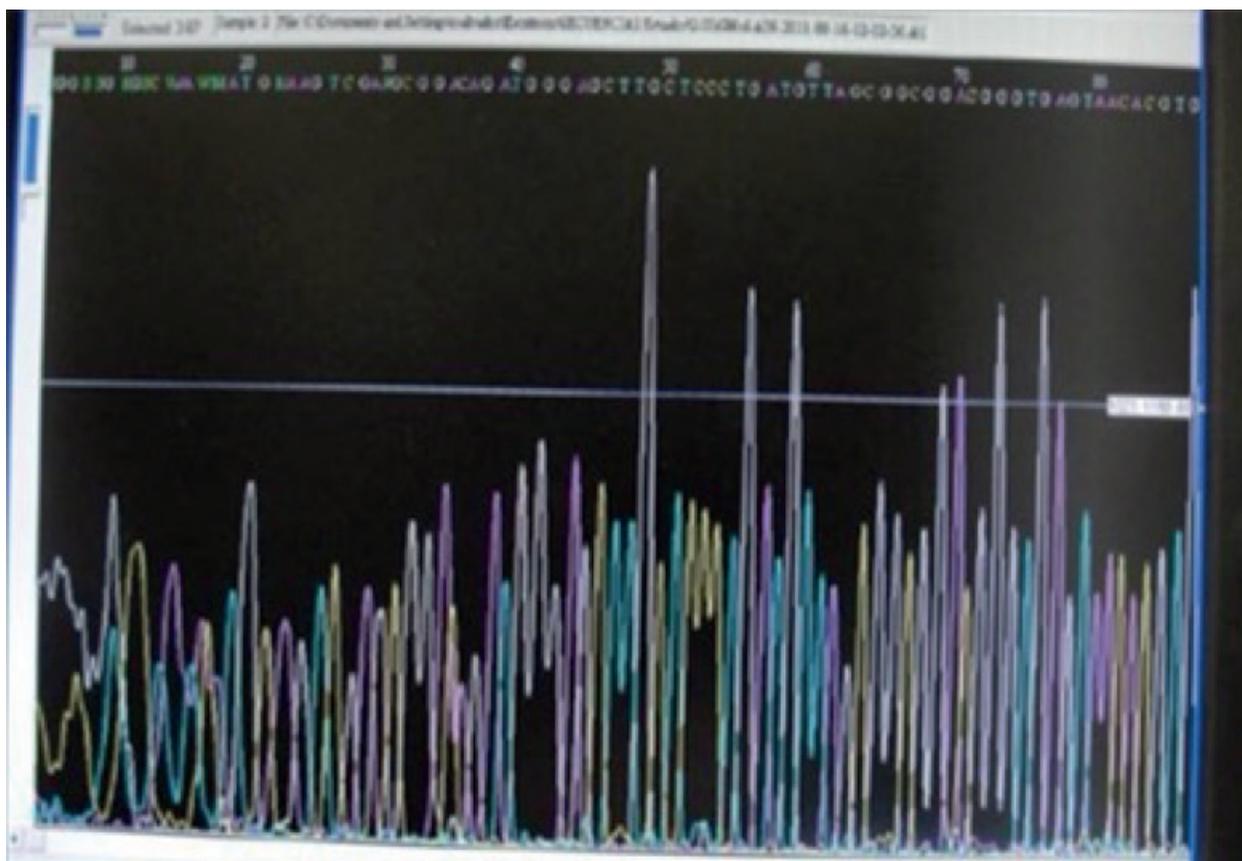


Figura 2. Secuencias de nucleótidos alineadas en el en el BLAST Bal3

Tabla 4. Cepas identificadas

| Código | Género y especie | Patogenicidad |
|---------|------------------------------|---------------|
| Y1 | <i>Nocardia asteroides</i> | Patógena |
| Y2 | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Patógena |
| Y3r | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Patógena |
| Y3p | <i>Nocardia asteroides</i> | Patógena |
| Ant12N5 | <i>Bacillus subtilis</i> | Inocua |
| Bal3 | <i>Bacillus subtilis</i> | Inocua |

Discusión

Los análisis morfológico, molecular y bioquímico mostraron que las bacterias inocuas pertenecen a la especie *Bacillus subtilis*. Estos bacilos son universales debido a su capacidad de formar esporas, pueden vivir en el ambiente durante varios años y son ampliamente empleados en la industria [1,7]. La mayoría de *Bacillus* no provocan enfermedades en el ser humano. Sin embargo, existen algunas especies que generan enfermedades importantes, como el carbunco causado por el *Bacillus anthracis*, que constituye un arma biológica importante [21]. En resumen, el 13% de las cepas estudiadas correspondió a cepas Gram-negativas y 87% a Gram-positivas.

Las muestras Bal3, Y1, Y3p y Ant12N5 fueron compatibles con aerobios estrictos y las cepas Y2 y Y3r tuvieron características para ser consideradas anaerobios facultativos. Muchos microorganismos son aerobios estrictos, es decir, necesitan del oxígeno como aceptor de hidrógeno. Algunos anaerobios son facultativos, por lo tanto, tienen la capacidad de vivir de forma aerobia y anaerobia. Finalmente, otros microorganismos son anaerobios obligados pues requieren de una sustancia diferente como aceptor de hidrógeno [11]. Al respecto, este dato es importante en relación al estudio del balance de masas y de energía de la cantidad de gas O₂ que debe ser inyectado en el biorreactor [22]. Los productos secundarios naturales del metabolismo aerobio son compuestos reactivos de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y superóxido. Muchos microorganismos anaerobios y anaerobios tolerantes al aire se protegen de estos productos por la presencia de superóxido dismutasa y por la presencia de una catalasa, lo que debe ser tomado en cuenta al reproducir los microorganismos a gran escala.

Por otro lado, las bacterias Gram-negativas halladas, que pertenecen al género *Klebsiella*, también muestran un aspecto mucoso, cápsulas de polisacárido de gran tamaño y falta de motilidad, y por lo general producen pruebas positivas para lisina descarboxilasa y citrato.

La mayor parte del género *Enterobacter* produce pruebas positivas para motilidad, citrato y descarboxilasa de ornitina, y produce gas a partir de glucosa. *Enterobacter aerogenes* tiene cápsulas pequeñas. *Serratia* produce ADNasa, lipasa y gelatinasa. *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia* por lo general producen reacciones de Voges-Proskauer positivas [12].

Dentro de las resistencias intrínsecas de las enterobacterias, se observó como las cepas de *Klebsiella pneumoniae* tuvieron resistencia natural a la ampicilina además de ser sensibles a las cefalosporinas y a los carbapenémicos, tal como se cita en la literatura [8]. *Klebsiella pneumoniae* está presente en la microbiota de animales tales como los humanos, otros mamíferos e inclusive en aves. Las cepas humanas de esta especie también se constituyen como patógenos oportunistas que son capaces de causar infecciones sistémicas en los humanos. En la actualidad se observan cepas humanas que han adquirido resistencia hasta el punto de la pandrog-resistencia, se puede sospechar que la cepa hallada es una cepa salvaje que no ha tenido grandes eventos de transferencia horizontal de genes o de selección de mutantes resistentes por su exposición a antibióticos.

En relación a la especie patógena *Nocardia asteroides*, ésta se observó como un bacilo Gram-positivo filamentosamente ramificado, aerobio, inmóvil, con catalasa positiva, lo que concuerda con lo expuesto por otros autores [13, 23].

Las cepas colectadas inocuas correspondientes a Bal3 y Ant12N5 colectadas en Balzapamba y Yasuní mostraron un crecimiento opuesto, en vista de que Bal3 tarda entre un día a dos días en formar colonias, mientras que Ant12N5 entre siete y 15 días. Esto tiene implicaciones en el dimensionamiento de los equipos, en el campo de la biotecnología industrial [24].

El lento desarrollo que sufren las cepas de bacterias traídas de Antártida, puede ser debido que la mayoría de cepas de bacterias recolectadas son psicrófilas, es decir que crecen óptimamente a temperaturas <15°C. Las bacterias

psicrófilas más frecuentes en aguas profundas o en zonas polares son Gram-negativas de las clases: Alfa, Beta, Delta y Gamma proteobacteria (*Shewanella sp.* y *Moritella sp.*), y el Phylum Bacteroidetes con los géneros: Cytophaga, Flavobacterium y Bacteriodes [25].

De las seis cepas identificadas, el 67% fueron patógenas y solo dos cepas que representan el 33% fueron inocuas. Las cepas inocuas que se identificaron requirieron un nivel de contención mínimo, ya que no causan enfermedades a trabajadores del laboratorio o a animales, bajo los procesos que se señalan para la producción de etanol [26]. Mientras que todas las cepas patógenas están dentro del nivel de riesgo dos, por lo tanto, representan un riesgo limitado a pesar de ser patógenas. Las cepas patógenas pueden ser empleadas en la industria.

Como conclusión, se establece el hallazgo de la cepa *Klebsiella pneumoniae* en el material orgánico obtenido en Yasuní, que puede tener importancia clínica. Ésta es una cepa patógena, no obstante, por el hábitat en el que se encuentra, puede no estar relacionada con seres humanos, lo cual podría ser corroborado empleando técnicas de genotipificación. Es importante que en los estudios de bioprospección, inicialmente se identifiquen los microorganismos que se están aislando para precautelar la salud de los investigadores y proveer información para una correcta determinación e interpretación de las pruebas de sensibilidad de estos microorganismos. Por otro lado, las bacterias productoras de celulasa colectadas en la fábrica artesanal de panela en Balzapamba y en la microbiota adherida a la especie *Calliophyllis atosanguinea* en la Antártida no son de importancia clínica.

Las técnicas empleadas para la identificación taxonómica de la microbiota proveniente de los diferentes sitios y muestras, las mismas que son interdisciplinarias, consideradas en los estudios polifásicos, constituyen una estrategia para identificar la microbiota ambiental de importancia clínica.

Se corroboró la importancia del estudio poli-

fásico aplicado a la identificación taxonómica de cepas inocuas y patógenas, sobre la cual algunos autores han investigado ampliamente [27]. Este método permite abordar el tema de la clasificación taxonómica de manera técnica y económicamente apropiada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Contribución de los autores.

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por todos los autores, quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

Financiamiento

Beca de Doctorado SENESCYT.

Agradecimientos

A la Magíster María Lucrecia Pabón. Al estudiante Johnson Montero por su ayuda en la parte experimental, en el laboratorio. A Petroproducción por las muestras colectadas en el Campo Yasuní. A la SENESCYT por la contribución económica para que este estudio sea efectuado. Al Lcdo. José Laquidáin por la corrección de estilo en este trabajo.

Disponibilidad de datos

Todos los autores aceptan que los datos vayan a estar disponibles para otros investigadores bajo petición directa al autor corresponsal.

Referencias

1. Salvador C, González E, Mesa L, Rojas M, Battallas F, Pérez A, Concepción D. Empleo de biocatalizadores en la degradación de material lignocelulósico: principales impactos. FIGEM-PA. 2018;1(1):41-46.
2. Oliart-Ros RA, Manresa-Presas A, Sánchez-Otero MG. Utilización de microorganismos

- mos de ambientes extremos y sus productos en el desarrollo biotecnológico. *CienciaUAT* [Internet]. 2016 [citado 2020 Mayo 18];11(1): 79-90. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-78582016000200079
3. Ministerio del Ambiente. Informe sobre la viabilidad ambiental de la explotación de los campos petroleros en el Parque Nacional Yasuní para efectos de solicitar fundamentamente a la Asamblea Nacional para que autorice la explotación petrolera en el Parque Nacional Yasuní. [Internet]. Quito; 2013. Disponible en: <http://www.geoyasuni.org/wp-content/uploads/2013/09/All1MAE.pdf>
 4. Gaibor Olalla JL. Infraestructura turística y afluencia de visitantes en el Complejo “La Chorrera” en la Parroquia Balsapamba. Documento probatorio (dimensión escrita) del examen complejo de grado previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias de la Educación: Mención Hotelería y Turismo. Babahoyo: Universidad de Babahoyo; 2019. Disponible en: <http://dspace.utb.edu.ec/bitstream/handle/49000/7064/E-UTB-FCJSE-HTURIS-000092.pdf>
 5. Instituto Antártico Ecuatoriano. [Internet]. Ecuador 2017. Disponible en: <http://www.inae.gob.ec/>
 6. Salvador C, Destain J, Rojas M, Vásquez E, Paz-y-Miño C. Producción de actividades enzimáticas por bacterias del intestino de *Eisenia foetida*. *Rev Ciencia*. 2011;14:191-198.
 7. Zaragoza R, Gimeno C, Pemán J, Salavert M. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. 1a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
 8. Brooks G, Carroll K, Butel S, Morse S, Mietzner T. *Microbiología Médica*. 25a ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2011
 9. Kormos C, Mackey B, Dellasala D, Kumpe N, Jaeger T, Mittermeier RA et al. Primary Forests: Definition, status and sFuture prospects for global conservation. En *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences*: Elsevier; 2017. p.1-11. Doi: 10.1016/B978-0-12-409548-9.09711-6.
 10. Petroamazonas EP. Desarrollo responsable del Bloque 43 ITT. [Internet]. Ecuador 2017. Disponible en: <https://www.petroamazonas.gob.ec/?p=162>
 11. Bou G, Fernandez A, Garcia C, Sáenz-Nieto JA, Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(8):601-608.
 12. Gutiérrez A, Arellano B, Gutiérrez C, Escalera E, Romero G, Saucedo J, et al. Sistema de gestión de la calidad de los laboratorios de docencia. *Manual de Laboratorio Microbiología General I*. FES Zaragoza UNAM, 2017. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/19Manual_Microbiologia_General1.pdf
 13. Brenner, DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, Bergey DH. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 25a ed. New York: Springer; 2005.
 14. Heritage J, Evans E, Killington R. *Introductory Microbiology*. 1ra ed. New York: Cambridge University Press; 1996.
 15. Biomerieux. *Api & Id 32 Identification Data base* [Internet]. Francia: Biomerieux S.A; 2017. Disponible en: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/sites/clinic/files/9308960-002-gb-b-apiweb-booklet.pdf>
 16. Álvarez M, de Fez I, Boquet E. *Manual de técnicas en microbiología clínica*. 2da ed. Madrid: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas; 1990.
 17. Desjardins P, Conklin D. NanoDrop microvolume quantitation of nucleic acids. *J Vis Exp*. 2010;22(45):e2565, doi:10.3791/2565.
 18. National Center for Biotechnology. BLAST [Internet]. National Library of Medicine. Disponible en: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
 19. Organización Mundial de la Salud. *Manual de Bioseguridad para Laboratorios*. 3ra ed. Ginebra: Organización Mundial de la salud; 2005.
 20. Salvador Pinos CA, González Suárez E, Concepción Toledo DN. Evaluar sustituir enzimas comerciales por nativas desde la Universidad: un intangible para el desarrollo local. *Univ y Soc*. [Internet]. 2018;10(4):69-74.
 21. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. *Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg*. 15ta ed. México D.F.: El Manual Moderno; 1996.
 22. Robalino LA. Determinación de la velocidad máxima de transferencia de oxígeno y la velocidad específica máxima de consumo de oxígeno en cultivos por lote de la bacteria (*Bacillus subtilis* DS23) en un biorreactor [Tesis]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato.
 23. Gonzalez P, Cona E. *Nocardia asteroides*. *Rev Chil infectología*. 2006;23(3):359.
 24. Castro E, González E. Aspecto técnico-económico de los estudios previos inversionistas para la producción de etanol de la caña de azúcar. España: Universidad de Jaén. Servicio de Publicaciones; 2012.

25. Hirsch PR, Mauchline TH, Clark IM. Culture-independent molecular techniques for soil microbial ecology. *Soil Biol Biochem.* 2010;42(6):878-887.
26. Batallas Merino F, Salvador Pinos CA, Villavicencio Montoya J, González Gavilánez H, González Suárez E. Hydrolysis of sugarcane bagasse to obtain ethanol using native and commercial enzymes. *Cent Az.* 2018;45(4):90-10.
27. Montes López MJ. Estudio taxonómico polifásico de bacterias procedentes de ambientes antárticos: descripción de cuatro nuevas especies [Tesis]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2005.

Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas

Daysi A. Morales¹, Inés C. Echeverría¹

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador.

Correspondencia: Inés Echeverría; inesecheverriaec@yahoo.com

Recibido: 22 octubre 2019; **Aceptado:** 11 diciembre 2019

Resumen

Introducción: Los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA son predictores de metástasis en el cáncer de mama; no obstante, existe división de criterios de las ventajas de determinarlos de forma individual o conjunta.

Objetivo: Evaluar la asociación de los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA, por separado y en conjunto, en relación a la enfermedad metastásica en mujeres ecuatorianas con cáncer de mama.

Métodos: Se realizó un estudio de prevalencia, en base a la información obtenida de las historias clínicas de 90 mujeres con cáncer de mama. Se identificaron los marcadores (CA 15-3, CEA y el conjunto de los dos (CA 15-3 – CEA) y se buscó la asociación con presencia o no de metástasis mediante prueba exacta de Fisher e índice Kappa de Cohen. Además, se determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de cada marcador tumoral y en conjunto.

Resultados: La prevalencia de carcinoma ductal invasivo en etapas localmente avanzadas de IIB a IIIC fue 77.8%. El sistema óseo y pulmonar fueron lugares frecuentes de invasión. De manera individual y conjunta existe una relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) entre el valor de los biomarcadores y la presencia de procesos metastásicos, siendo CA15-3 y CA15-3-CEA los de mayor concordancia. CA15-3 presentó sensibilidad (S) 55% y especificidad (E) 91%. CEA tuvo (S) 30%; (E) 96%. En conjunto presentaron (S) 40%; (E) 100%.

Conclusiones: La presencia de metástasis y mayor carga tumoral se correlacionan con la positividad de los biomarcadores tumorales CA 15-3-CEA, lo cual refuerza la utilidad clínica de evaluar los dos biomarcadores en conjunto.

Palabras clave: Cáncer de mama metastásico, antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 15-3.

Breast biomarkers in metastatic processes in Ecuadorian women

Abstract

Background: CA 15-3 and CEA tumor markers are metastasis predictors in breast cancer; however, criteria of the advantages in determining them in an individual or joint way are still not consensual.

Objective: To evaluate the association of CA 15-3 and CEA tumor markers, in individual or joint way, in Ecuadorian patients diagnosed with metastatic breast cancer.

Methods: A prevalence study was carried out, based on the information obtained from the medical records of 90 women with breast cancer. The markers CA 15-3, CEA were identified individually and together (CA 15-3 - CEA) and the association between the presence or absence of metastasis was established by using Fisher's exact test and Cohen's Kappa index. In addition, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of each tumor marker as individual element and as a whole were determined.

Results: The prevalence of invasive ductal carcinoma in locally advanced stages from IIB to IIIC was 77.8%. The bone and lung system were frequent sites of cancer spread. There was a statistically significant relation ($p < 0.05$) between the individual or whole biomarkers values and the presence of metastatic processes, being CA 15-3 and CA 15-3-CEA the ones with the highest concordance. CA 15-3 presented 55% sensitivity and 91% specificity. CEA presented 30% sensitivity and 96% specificity. As a whole, those have 40% sensitivity and 100% specificity.

Conclusions: A higher tumor burden and metastatic development correlate with CA15-3-CEA biomarker positivity as a set, reinforcing the clinical benefit of evaluating both biomarkers simultaneously.

Keywords: Metastatic breast cancer, carcinoembryonic antigen, cancer antigen 15-3.

Citación: Morales DA, Echeverría IC. Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 24-33



Introducción

A nivel mundial, en el año 2015 se han reportado 571000 defunciones por cáncer de mama, catalogándolo como la segunda causa de muerte dentro de la población femenina [1,2]. En América Latina es el tipo de cáncer más diagnosticado, en el cual cerca del 15% de los casos al año son detectados en etapas avanzadas. En Ecuador, de acuerdo con el Ministerio de Salud Pública (MSP), 30 de cada 100000 personas son diagnosticadas con cáncer de mama anualmente, y casi la mitad han sido detectadas en etapas avanzadas; así, la posibilidad de curación y supervivencia disminuyen por la extensión de la enfermedad a órganos distantes [3]. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), y en referencia al perfil oncológico para el año 2014, de 7200 muertes reportadas por cáncer en Ecuador, 735 (10.2%) corresponden a cáncer de mama [4].

En la atención de pacientes con sospecha o con diagnóstico de cáncer de mama, se incluyen exploraciones físicas, técnicas de imagen, exámenes de laboratorio clínico y procedimientos histopatológicos. El proceso de seguimiento y control es fundamental, para evitar el desarrollo de etapas avanzadas del cáncer de mama, donde cumplen un papel importante el uso de marcadores tumorales. Los biomarcadores tumorales, son sustancias químicas producidas por los tumores o por las células sanas que han sido inducidas por las células cancerígenas; sin embargo, existen condiciones benignas en las que también aumentan estos biomarcadores tumorales en los tejidos y en fluidos biológicos, como sangre y orina [5].

Los biomarcadores tumorales más utilizados durante la etapa de seguimiento y control de pacientes con cáncer de mama son el antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3) y antígeno carcinoembrionario (CEA); no obstante, estos marcadores podrían elevarse en presencia de cáncer en otros tejidos, como por ejemplo en neoplasias gastrointestinales y de pulmón [5,6]. Después de un tratamiento sistémico para erradicar el cáncer de mama, valores positivos de

CA 15-3 y CEA se relacionan con el potencial de micrometástasis de las células cancerígenas [6,7]. Algunas guías clínicas sugieren el uso en conjunto del CA 15-3 con el CEA, con la finalidad de contribuir al diagnóstico de enfermedad metastásica durante la etapa de seguimiento y control de las pacientes; sin embargo, otras investigaciones reportan un ligero incremento en la sensibilidad de ambos biomarcadores al aplicarlos conjuntamente [7-10].

Se ha reportado que, aproximadamente, en el 40-50% de las pacientes que desarrollarán metástasis se presenta una elevación previa de CEA o CA 15-3 con una anticipación de tres a 18 meses [9,10]. Por lo tanto, las mediciones oportunas del CEA y CA 15-3 son útiles como puntos de partida para la detección de enfermedad metastásica durante los controles posttratamiento, permiten predecir y valorar la evolución de la enfermedad, e influyen finalmente en la tasa de supervivencia de las pacientes [3,11,12]; por el contrario, si el diagnóstico clínico del cáncer de mama es tardío y el proceso metastásico ha llegado a convertirse en multifocal, la evaluación de manera individual o conjunta de los biomarcadores CA 15-3 y CEA habrán perdido su utilidad.

En base a los antecedentes expuestos, se realizó la presente investigación con el objetivo de analizar la relación de niveles séricos en los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA con la aparición de metástasis en la etapa de seguimiento y control de las pacientes. El estudio también evaluó si existe ventaja o no de utilizar por separado o de manera conjunta, los biomarcadores CA 15-3 y CEA para alertar el desarrollo de metástasis en los controles postratamiento.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de prevalencia de marcadores metastásicos con los datos de historia clínica de pacientes ecuatorianas de género femenino, diagnosticadas con cáncer de

mama, que habían acudido a su control periódico durante la etapa de seguimiento, al Servicio de Oncología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, entre enero a diciembre del año 2016.

Sujetos

Para la ejecución del estudio, en primer lugar, se obtuvo la base de datos de todas las pacientes que habían sido diagnosticadas con algún tipo de cáncer (169 pacientes), para posteriormente filtrar solo a las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y que cumplieran la condición de haber acudido al seguimiento, que todos los estudios de laboratorio se hayan realizado dentro de la institución, así como la existencia de determinaciones de CA 15-3 y CEA en el proceso de seguimiento y control (mediciones de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de los biomarcadores tumorales) en forma individual y en conjunto; y, como criterios de exclusión las historias clínicas que no contaban con información completa, o aquellas historias clínicas donde no constaban los estudios de imagen y la interpretación del médico tratante para indicar la presencia, reactivación o ausencia de los procesos metastásicos. En total se obtuvieron 90 pacientes con cáncer de mama.

Estadios de cáncer y marcadores metastásicos

De acuerdo con las guías de observación se extrajo la siguiente información: edad, tipo de cáncer de mama, estadio clínico y patológico, afectación ganglionar axilar, concentraciones séricas de los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA, valores de referencia de cada biomarcador tumoral y presencia / ausencia de metástasis en cada cita de control.

Debido a que la expresión del biomarcador tumoral CEA puede modificarse por el hábito tabáquico, los protocolos del laboratorio clínico de la institución de salud en donde se realizó la investigación, se establece a 5.5 ng/mL como

valor de referencia, valor que es correspondiente a pacientes sanos fumadores.

Para la estadificación del cáncer se utilizó el sistema de clasificación TNM (T tamaño del tumor, N estado de ganglios regionales y M metástasis a distancia), el cual es utilizado desde hace varios años (1958) y que ha ido modificándose para adaptarse y mejorar su capacidad pronóstica y definir acertadamente en base a estos puntos los estadios del cáncer de mama [13,14].

Procedimiento para la determinación de los marcadores tumorales

En las historias clínicas se encuentran los registros de las concentraciones séricas y todos los resultados de los análisis de laboratorio clínico e histopatológico, así como también los estudios de imagen. Las determinaciones de los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA, fueron realizadas por el personal del laboratorio clínico dentro de las instalaciones del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, quienes participaron en la fase pre-analítica (obtención de suero a partir de la extracción de sangre venosa sin adición de agentes anticoagulantes), analítica (procesamiento) y post-analítica (reporte de resultados).

Las concentraciones de los biomarcadores se obtuvieron a partir de suero, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia en el equipo Cobas 8000 Módulo 602 e411 (ROCHE), con sus respectivos reactivos, controles de calidad normal y patológico. De acuerdo con los protocolos del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, los valores de referencia fueron 0.00-28.5 U/mL para CA 15-3 y para el CEA hasta 3.8 ng/mL en no fumadores y hasta 5.5 ng/mL en fumadores.

Según las concentraciones séricas de los biomarcadores tumorales, se los identificó como elevados (positivos) o normales (negativos) de acuerdo con los rangos de referencia de cada biomarcador tumoral.

Análisis estadístico

La información obtenida fue transcrita a una matriz en el programa Microsoft Excel, para posteriormente ser trasladada al programa IBM SPSS® versión 22. En este programa se realizaron tablas de frecuencias para identificar las características generales de las personas incluidas en el estudio como edad, tipo de cáncer y lugares de metástasis. Para establecer la asociación entre las variables del estudio, se clasificaron a las pacientes que poseían metástasis de acuerdo a los diferentes estudios realizados, y a las que sólo presentaban cáncer de mama. En cuanto a las concentraciones séricas de los biomarcadores tumorales, se los identificó como elevados (positivos) o normales (negativos) de acuerdo con los rangos de referencia de cada biomarcador tumoral. Se realizaron tablas 2x2 para indicar la asociación de cada variable cualitativa (CA 15-3, CEA y CA 15-3 – CEA), con presencia o no de metástasis, se aplicó la Prueba Exacta de Fisher (F) y la existencia de una asociación estadísticamente significativa se valoró con $P < 0.05$. Para analizar el grado de concordancia entre los dos marcadores tumorales, se calculó el

índice Kappa de Cohen (k) [15]. Utilizando las mismas tablas se procedió al cálculo de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de cada marcador tumoral y en conjunto.

Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio que utilizó la información almacenada en historias clínicas, no se requirió el consentimiento informado de las pacientes. Sin embargo, se obtuvo la autorización de la Subdirección de Docencia e Investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, así como también la aprobación ética del protocolo por parte del Comité de Bioética de Investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Resultados

Las mujeres incluidas en el estudio presentaron un promedio de edad de 55.9 ± 11.6 años. Los valores mínimo y máximo fueron 28 y 88 años, respectivamente. El tipo de cáncer de mama más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo (CDI) con una prevalencia del 77.8 % (70/90) **Figura 1**.

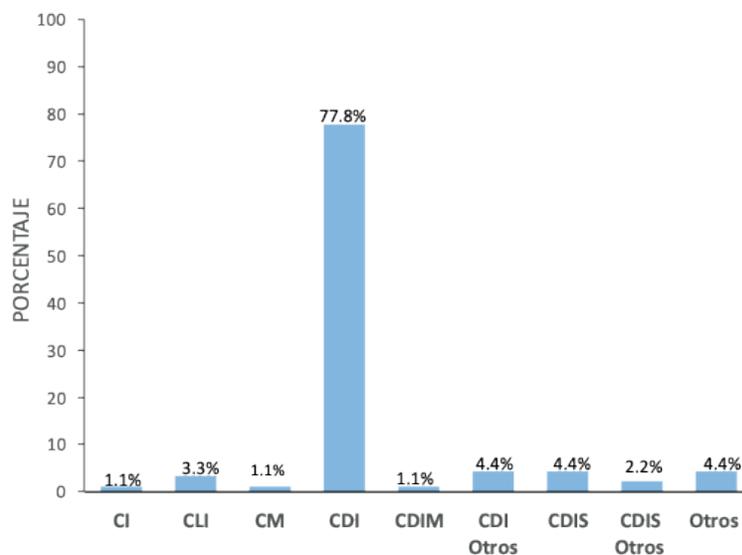


Figura 1. Tipos de cáncer de mama.

CI: Carcinoma intraductal, CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante; CM: Carcinoma mucinoso CDI: Carcinoma ductal invasivo; CDIM: Carcinoma ductal invasivo mucinoso; CDIS: Carcinoma ductal in situ; Otros: Tipos de carcinomas mamarios diferentes a los mencionados con siglas.

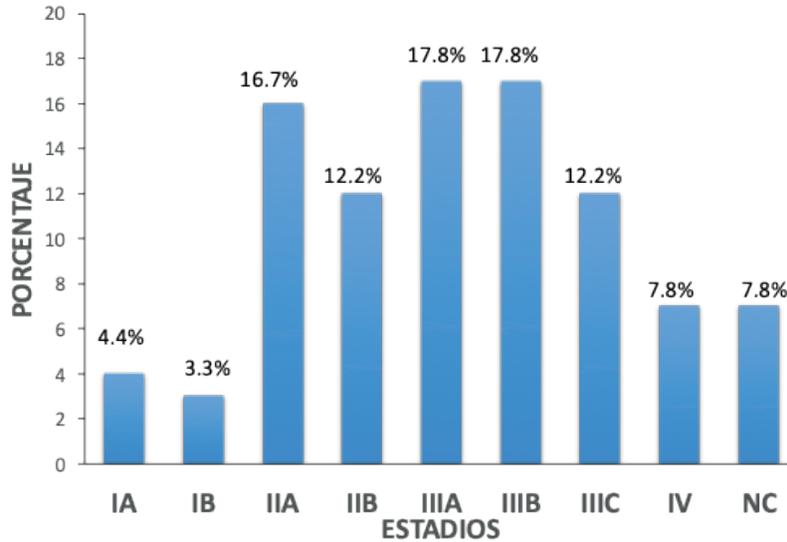


Figura 2. Estadios de cáncer de mama.
NC: No clasificable.

Los estadios clínicos y patológicos más frecuentes que mostraron las pacientes fueron el estadio IIIA (16/90), estadio IIIB (16/90), y el estadio IIA (15/90) **Figura 2**.

Se determinó que 20 pacientes presentaron metástasis, siendo el sistema óseo el lugar más

frecuente de diseminación (10/20), seguido de las metástasis pulmonares (4/2) **Figura 3**.

Los biomarcadores tumorales CA 15-3 y CEA solos y en conjunto, sí presentaron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de procesos metastásicos ($P < 0.05$) **(Tabla 1)**.

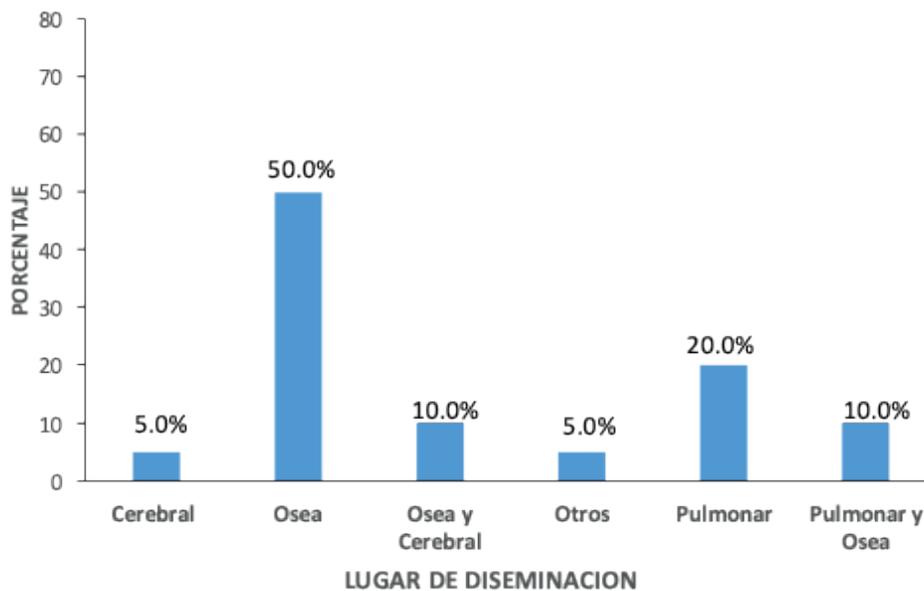


Figura 3. Lugares de diseminación del cáncer de mama

Tabla 1. Asociación de los biomarcadores tumorales y la metástasis.

| Marcadores | Estado | Metástasis | | P ^a |
|--------------|---------|-----------------|-----------------|----------------|
| | | Ausencia | Presencia | |
| CA15-3 | Elevado | 6 | 11 | <0.001 |
| | Normal | 64 | 9 | |
| | Total | 70 | 20 | |
| CEA | Elevado | 3 | 6 | <0.001 |
| | Normal | 67 | 14 | |
| | Total | 70 | 20 | |
| CA15-3 y CEA | Elevado | 0 | 6 | <0.001 |
| | Normal | 61 | 9 | |
| | Total | 61 ^b | 15 ^b | |

CA 15-3: antígeno carbohidrato 15-3; **CEA:** antígeno carcinoembrionario

^aP <0.05 indica una diferencia estadísticamente significativa

^bEl número de casos para CA15-3-CEA difiere de los casos individuales de cada biomarcador debido a que algunos pacientes tienen un biomarcador normal y el otro elevado considerándose como no clasificable.

Mediante el índice Kappa de Cohen se analizó el grado de concordancia que poseen los biomarcadores, haciendo una comparación entre el valor obtenido de ambos biomarcadores tumorales con los rangos de interpretación de la prueba, obteniéndose así, un nivel de concordancia pequeño de 0.381 para los niveles séricos CEA con respecto a los niveles de CA 15-3.

Se utilizaron como indicadores de validez y seguridad diagnóstica para cada biomarcador tumoral y en combinación, a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (**Tabla 2** y **Tabla 3**).

La sensibilidad de los marcadores individualmente y en conjunto es baja, aunque CA 15-3 obtuvo un mayor valor (55%) seguido del CA15-3-CEA (40%). Respecto a la especificidad, la combinación del CA 15-3-CEA posee el mayor valor (100%). Además, los biomarcadores en conjunto tienen un mayor valor predictivo positivo (100%) comparado con los biomarcadores de manera individual. Por el contrario, su valor predictivo negativo en conjunto permite detectar en un 87% a las pacientes que no presentan metástasis.

Discusión

En el estudio se determinó que a la edad de 55.9 años existe una mayor prevalencia de padecer cáncer de mama, siendo el carcinoma ductal invasivo el que afecta en mayor proporción. Estos resultados son similares a los obtenidos por Johnson, et al [11] en el Ecuador, quienes refirieron que las pacientes que presentaban con mayor frecuencia un diagnóstico de cáncer mamario eran mujeres mayores a los 46 años, además de indicar que, el tipo de cáncer más prevalente fue el carcinoma ductal invasivo. Esto no se aleja de la realidad en otros países latinoamericanos, como Argentina [16] donde indicaron que, el 75.80% (47 casos) de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado correspondieron a carcinomas ductales invasivos, al igual que en España reportando datos similares a los ya descritos [17].

Al igual que Maffuz, et al. [18], se reportan también en este estudio como predominantes a los estadios localmente avanzados entre IIB a IIIC, y que de acuerdo con el sistema TNM dado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [15], estos estadios además de relacionarse con el tamaño del tumor, se relaciona

Tabla 2. Marcadores biotumorales elevados y normales en metástasis vs sin metástasis

| Marcador | Estado | Metástasis | Sin metástasis |
|-----------|---------|------------|----------------|
| CA 15-3 | Elevado | 11 (VP) | 6 (FP) |
| | Normal | 9 (FN) | 64 (VN) |
| CEA | Elevado | 6 (VP) | 3 (FP) |
| | Normal | 14 (FN) | 67 (VN) |
| CA153-CEA | Elevado | 6 (VP) | 0 (FP) |
| | Normal | 9 (FN) | 61 (VN) |

VP: verdaderos positivos; **FN:** falsos negativos; **FP:** falsos positivos; **VN:** verdaderos negativos;
CA15-3: antígeno carbohidrato 15-3; **CEA:** antígeno carcinoembrionario

Tabla 3. Indicadores de validez y seguridad diagnóstica de los biomarcadores tumorales en metástasis.

| Biomarcadores | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|---------------|------------------|-------------------|---------|---------|
| CA15-3 | 55 | 91 | 65 | 88 |
| CEA | 30 | 96 | 67 | 83 |
| CA15-3-CEA | 40 | 100 | 100 | 87 |

CA15-3: antígeno carbohidrato 15-3; **CEA:** antígeno carcinoembrionario
VPP: valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo

también con la ausencia o presencia de afectación ganglionar, justificando así el bajo número de casos metastásicos (22.2%) reportados en este estudio.

Se demostró que la elevación del CA 15-3 está asociado con los procesos metastásicos mamarios ($P \leq 0.001$) porque este biomarcador ha sido encontrado en concentraciones altas cuando son pacientes con metástasis óseas [9,19], y como se reportó en este estudio el 50% de los sitios de diseminación fue principalmente en el sistema óseo, considerándolo uno de los principales focos metastásicos del cáncer de mama que puede presentarse como lugar único o asociarse con otros focos como pulmones, cerebro, hígado, entre otros [17,20], cuyas mismas localizaciones también se reportan en este estudio. La razón por la que el hueso es afectado en primer lugar, es por ser el más susceptible y que en él las células tumorales encuentran un

mejor ambiente para su proliferación [21]. Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, la relación de los niveles elevados de CEA con estos procesos de diseminación ($P = 0.003$) también se debe a los sitios en donde se ha desarrollado la metástasis [19], aunque también se ha indicado que se pueden encontrar concentraciones elevadas independientemente del sitio de diseminación [21].

Haciendo hincapié en que algunos autores indican que los valores de CA 15-3 y CEA pueden presentar de manera independiente una predilección por otros factores pronósticos del cáncer de mama, como por ejemplo, niveles elevados de CEA son mayores en tumores HER-2 positivos, pero no con expresiones RE (Receptores de estrógeno), en cambio CA 15-3 presenta mayor elevación en tumores con RE negativos [6], así como también en las metástasis óseas que poseen mayor asociación con

la elevación del CA 15-3 [9] no así con CEA [21]. Esto indicaría que los biomarcadores pueden presentarse ambos elevados/normales o uno normal y otro elevado ($k=0.381$; escasa concordancia) como se ha descrito en nuestro estudio. Se ha indicado que valores elevados tanto de CA 15-3 y CEA se presenta en etapas avanzadas del cáncer, como consta en este estudio, o recurrencias sistémicas (estadio IV) [6,20]. A pesar de que algunos factores mencionados como RE y HER-2 no se han relacionado con datos reportados en este estudio, han sido considerados en base a la bibliografía como apoyo para indicar relaciones de los biomarcadores tumorales.

Pedersen, et al. [22], en el año 2013 realizaron un estudio acerca de la sensibilidad de los biomarcadores tumorales en presencia de metástasis, reportando una sensibilidad para el CA 15-3 de 43.8%, para el CEA de 37.5% y para el conjunto CA 15-3 y CEA de 56.3%, considerando a pacientes con tumores triple negativos que manifestaron metástasis. Utrillas, et al. [10] por su parte indica una sensibilidad de 65.0% para CA 15-3; 40.0% para CEA y 47% para ambos CA 15-3 y CEA; en cuanto a especificidad se obtuvo 93%, 98% y 98% respectivamente, cuyos valores son referidos para pacientes en seguimiento, que desarrollaron enfermedad diseminada y que fueron tratadas con cirugía para remoción del tumor. Al comparar estos resultados con los descritos en este estudio, se evidencia una discrepancia tanto en los valores de sensibilidad como especificidad de los biomarcadores, lo cual se debe a la diferencia que existe en el número de casos involucrados en cada trabajo investigativo respecto a los individuos con cáncer de mama metastásico, además de las características que posee la población de Pedersen, et al., [22] que involucra pacientes triples negativos y en el actual estudio y el de Utrillas, et al., [10] que incluye pacientes con diferentes tipos de cáncer de mama independientemente de la positividad o negatividad de los receptores hormonales y HER2. A pesar de la diferencia numérica se estableció en este estudio que la sensibilidad

del CA 15-3 y CA 15-3-CEA(conjunto) tiende a ser mayor respecto al de CEA (individual), no así al comparar la especificidad en donde CEA y CA 15-3-CEA(conjunto) poseen mayor valor respecto a CA 15-3 (individual). Además, en cuanto a CA 15-3 (individual) y CA 15-3-CEA (conjunto), la especificidad del conjunto de marcadores tiende a ser mayor mientras que, sus sensibilidades tienden a variar, lo cual sugiere que depende de los factores que se asocian a la metástasis para estudio, como el tipo de tratamiento, positividad de receptores hormonales, entre muchos otros que pueden implicar en la presencia o ausencia de metástasis, pero que, en este estudio nos enfocamos principalmente en los valores de los biomarcadores y su asociación con los procesos de diseminación a órganos distantes. Estos resultados indican que el CA 15-3 y en conjunto poseen una mayor sensibilidad por lo que son sugeridos para su uso con cautela, CA 15-3 puede ser usado individualmente y el CEA siempre en conjunto con CA 15-3.

De esta manera, se puede evidenciar que el diagnóstico de enfermedad diseminada puede ser detectado con la positividad de los biomarcadores, sugiriendo así una buena propuesta para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama [6,23,24] y que, además puede utilizarse para indicar otros eventos de los pacientes según Yang, et al., [25] que indica que el monitoreo de los valores de CEA y CA 15-3 proporcionan un método simple y rentable para predecir la respuesta terapéutica de los pacientes que poseen una enfermedad estable o que tengan un cáncer avanzado no evaluable, y que el aumento de CEA (>2 ng/mL respecto al nivel de pre-tratamiento) y CA 15-3 (>15 U/mL respecto al nivel de pre-tratamiento) se correlaciona de manera negativa con el logro de una enfermedad controlada [24,25]. Por otra parte, Geng, et al., [9] indican que los marcadores tumorales pueden detectar un 40%-60% de los casos de enfermedad diseminada antes de que exista una evidencia clínica o radiológica ya que los biomarcadores pueden elevarse de dos a 18 meses antes [6,10].

En conclusión, en este estudio, se refuerza la utilidad clínica que poseen los valores elevados del CEA y CA 15-3 en conjunto, cuya interpretación progresiva puede dar un indicio para la búsqueda de procesos metastásicos o descartar la ausencia o presencia de estos en la etapa de seguimiento y control de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. El principal aporte de esta investigación fue el obtener datos estadísticos de la frecuencia de tipos de cáncer de mama, estadios, focos metastásicos e indicadores de validez y seguridad diagnóstica en población femenina ecuatoriana.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés con la publicación del presente estudio.

Contribución de los autores

Daysi Morales (DM) e Inés Echeverría (IC) plantearon la idea del estudio. DM se encargó de la recolección y análisis de los datos, elaboró el borrador del manuscrito e IC supervisó la ejecución del estudio, revisó el manuscrito y contribuyó de manera significativa para la corrección y aprobación del documento final.

Financiamiento

La investigación fue autofinanciada.

Agradecimiento

Las autoras agradecen a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador y al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo por todas las facilidades otorgadas para la ejecución de esta investigación. Y, al Matemático Luis Castillo por la orientación brindada en el análisis estadístico.

Disponibilidad de datos

Las autoras aceptan que los datos van a estar disponibles para otros investigadores bajo petición directa al autor corresponsal.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. 2018 [Consultado 12 oct 2018; citado 9 ene 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Dornelles CM, Santos P, Oliveira CB, Goldim JR, Prolla PA. Conocimiento del cáncer de mama y cáncer de mama hereditario en el personal de enfermería de un hospital público. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2015;23(1):90-97.
3. Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama [Internet]. [Consultado 9 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contr-el-cancer-de-mama/>
4. Organización Mundial de la Salud. Perfiles Oncológicos de los países [Internet]. World Health Organization; 2014 [Consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/country-profiles/es/#E>
5. Kabel, AM. Tumor markers of breast cancer: New perspectives. *Journal of Oncological Sciences*. 2017;3(1):5-11.
6. Reyes Garcia N, Miranda-Dévora G. Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. *Rev Mex Mastol*. 2016;6(1):9-13.
7. Wu S, He Z, Zhou J, Sun J, Li F, Lin Q, et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2014;23(1):88-93.
8. European group on tumor markers. Recomendaciones del grupo europeo sobre marcadores tumorales. [Consultado 25 Nov 2018; citado 15 oct 2019]. Disponible en: https://www.egtm.eu/about-tumormarkers/breast-cancer#_ednref
9. Geng B, Liang M, Ye X, Zhao W. Association of CA15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):232-236.
10. González M, Bermejo A, Minguillón A, Sanz M, Utrillas AC, Rebollo FJ, et al. ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. *Cir Esp*. 2003;74(3):139-43.
11. Johnson G, Valdés Y, Polo J, Marcel E. Evaluación del marcador tumoral CEA y el CA 15-3 en pacientes con cáncer de mama. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015;62(2):127-132.
12. Brusint B, Vich P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Mar-

- güello E, et al. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (II/V). *Semergen*. 2014;40(7):3 81-391.
13. Bland KI, Copeland EM. *La mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Vol. 1. 3a ed. España: Ed. Médica Panamericana; 2007.
 14. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 7a ed. New York: Springer; 2010.
 15. Argimon J, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 5ª ed. España: Elsevier; 2019.
 16. Martínez P, Burruchaga H, Abeszyc D, Forno M, De la Roza L, Arias S. Cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Arg Mastol*. 2014;33(118):28-38.
 17. Dávila C. *Cáncer de mama y metástasis óseas [Tesis Doctoral]*. España: Universidad de Granada; 2013.
 18. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, Rodríguez-Cuevas S. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronósticos, clínicos y patológicos. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(8):498-506.
 19. al-Jarallah MA, Behbehani AE, el-Nass SA, Temim L, Ebraheem AK, Ali MA, et al. Serum CA-15.3 and CEA patterns in postsurgical follow-up, and in monitoring clinical course of metastatic cancer in patients with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19:74-79.
 20. Lee J, Park S, Park J, Cho J, Kin S, Park B. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):477-84.
 21. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol*. 2012;23:338-345.
 22. Pedersen A, Sorensen P, Jacobsen E, Madsen J, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(7):1511-1519.
 23. Ocaña E, Aceituno I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Rev Med Jaen*. 2014;4:1-9.
 24. Saldivia F, Ramos S, Baez E, Gutierrez N, Miranda J, López J, et al. Valor predictivo del Ca 15-3 como marcador tumoral en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(2):92-97.
 25. Yang Y, Zhang H, Zhang M, Meng Q, Cai L, Zhang Q. Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients. *Oncology Letters*. 2017;14: 7549-7556.

Nivel de cumplimiento de apego precoz durante el puerperio inmediato: El Caso del Hospital General Docente Calderón

Joselyn R. Martínez Martínez¹, Mayra I. Cruz Cevallos¹

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

Correspondencia: Joselyn R. Martínez Martínez; joselyn.martinezm@hotmail.com

Recibido: 21 junio 2019; **Aceptado:** 13 diciembre 2019

Resumen

Introducción: Según el artículo 45 de la Política Nacional de Lactancia materna del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), el cumplimiento del apego precoz es obligatorio; sin embargo, varios estudios visualizan su falta de cumplimiento.

Objetivo: Analizar el cumplimiento del apego precoz durante el puerperio inmediato, y el grado de conocimiento y nivel de satisfacción que las madres de un hospital de Quito tienen sobre el apego precoz.

Métodos: Estudio descriptivo y transversal en 116 diadas madre-hijo atendidas en el Hospital General Docente Calderón en el periodo Octubre 2018-Marzo 2019, para evaluar el porcentaje de cumplimiento de la norma de apego precoz del MSP (inmediatez, privacidad, eficacia, y continuidad) mediante observación del parto y establecer el conocimiento y nivel de satisfacción con el apego precoz a través de encuestas a la madre. La relación entre la satisfacción del apego precoz con el grado de felicidad de la madre fue evaluada usando chi cuadrado y Phi Crammer ($P > 0.05$).

Resultados: Los parámetros de inmediatez, privacidad y eficacia se cumplen en 81%, 86% y 92%, respectivamente, mientras que la continuidad se cumple en un 48%. El tiempo de permanencia del recién nacido con la madre no supera los 60 minutos en el 52% de diadas madre-hijo. El mayor grado de felicidad se observa el 92% de las madres satisfechas con el apego precoz.

Conclusiones: El apego precoz como práctica integrada en el Protocolo Normativo del MSP entre la madre y su recién nacido durante el parto céfalo-vaginal sin riesgo, se cumple parcialmente.

Palabras clave: Interacción madre-hijo, alojamiento conjunto, recién nacido, período posparto.

Compliance of rooming-in during the immediate postpartum period: the case of the Calderon General Teaching Hospital

Abstract

Background: According to article 45 of the National Maternal Breastfeeding Policy of the Ministry of Public Health of Ecuador, rooming-in and early mother-child interaction is mandatory; however, several studies visualize its lack of fulfillment.

Objective: To analyze the accomplishment about rooming-in during the immediate postpartum period in a hospital in Quito, the degree of knowledge, and the level of satisfaction that mothers have about this practice.

Methods: Descriptive and cross-sectional design in 116 mother-child dyads attended at the Calderon General Teaching Hospital in the period October 2018-March 2019, in order to evaluate rooming-in care accomplishment in each mandatory step such as immediacy, privacy, efficacy, and continuity. Knowledge and satisfaction level with rooming-in and early mother-child interaction were established through surveys and evaluated by chi square and Phi Crammer ($P > 0.05$).

Results: This study showed the immediacy, privacy and efficacy parameters are accomplished in 81%, 86% and 92%, respectively; while the continuity parameter is fulfilled in 48%. Time between the newborn and mother does not exceed 60 minutes in 52% of mother-child dyads. The highest degree of happiness is observed in 92% of mothers satisfied with rooming-in practice.

Conclusions: Rooming-in and early mother-child interaction as a practice integrated in the Ecuadorian Ministry of Health Normative Protocol during the postpartum from a cephalo-vaginal delivery without risk, is partially fulfilled.

Keywords: Mother-child interaction, rooming-in, newborn, postpartum

Citación: Martínez JR, Cruz Mayra I. Cumplimiento de apego precoz durante el puerperio inmediato en mujeres y neonatos: El Caso del Centro Obstétrico del Hospital General Docente Calderón. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44(2): 34-39.



Introducción

El apego precoz es el contacto piel con piel posterior al nacimiento, entre la diada madre-hijo [1], y consiste en colocar al recién nacido boca abajo, desnudo, en contacto piel con piel sobre el abdomen o pecho de la madre durante por lo menos 60 minutos tras el nacimiento, cubrirle con una manta precalentada y con un gorro seco [2]. Es una práctica muy beneficiosa tanto para el recién nacido como para sus padres, pues contribuye a la adaptación del neonato a la vida extrauterina, y ayuda a la interacción social [3], así como también permite formar vínculos de amor y sentimientos estrechos entre madre e hijo, que determinarán en gran medida la relación futura entre ambos [4].

Con el apego precoz las madres tienen mayor satisfacción y su experiencia del parto es más humanizada lo que se refleja en disminución de la depresión posparto y en mejor involución uterina [5]. El contacto piel con piel no solo es beneficioso al nacer, sino también en los días y semanas posteriores al parto [6] y en un inicio exitoso de la lactancia [2].

El fomento del apego precoz y el derecho a la no separación de la madre-hijo está contemplado en las recomendaciones de OMS que establece que "El niño debe colocarse en contacto con la piel de su madre inmediatamente después del parto, durante al menos una hora, y debe alentarse a las madres, ofreciéndoles ayuda si es necesario, a reconocer los signos que indican que el niño está preparado para comenzar a mamar" [7] y de la Academia Americana de Pediatría que indica que "Inmediatamente después del nacimiento, los niños sanos deben ser puestos en contacto directo piel con piel con su madre y mantenerse allí hasta que se realice la primera toma" [8].

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador establece que se deben seguir los siguientes pasos en el apego precoz: a) colocar al recién nacido en posición prona sobre el abdomen

de la madre en contacto piel a piel si se encuentra activo y reactivo al manejo, b) no secar las manos del neonato, esto ayuda al progreso del recién nacido al pecho de la madre, c) después de pinzado y cortado el cordón umbilical, se debe acercar al recién nacido al seno materno, d) colocar sobre ambos una manta caliente para conservar su temperatura, además poner una gorra al recién nacido y e) mantener al recién nacido con su madre en esta posición, por lo menos, durante la primera hora de vida [2]. En el Ecuador existen varias instituciones públicas de salud que atienden al binomio madre hijo; sin embargo, no se conoce con certeza el nivel de cumplimiento de estas normas.

El Hospital General Docente Calderón es una casa de salud donde hay gran afluencia de mujeres embarazadas a las cuales se les atiende el parto. Posee cuatro unidades de trabajo de parto y recuperación, y recibe aproximadamente en el mes un promedio de 120 partos céfalo-vaginales con recién nacidos a término sin complicaciones [9]. Estas condiciones de trabajo, motivan el planteamiento de la siguiente pregunta de investigación: ¿Se cumple la recomendación de aplicar el apego precoz, en pacientes con parto céfalo-vaginal sin complicaciones? Para responder a esta pregunta analizamos el cumplimiento del apego precoz (tiempo de inicio del contacto piel con piel, cuidados de abrigo del niño durante el apego, tiempo de permanencia del niño sobre el pecho de la madre, percepción de la madre sobre el apego) durante el puerperio inmediato en mujeres y neonatos atendidos en esa casa de salud.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal, en los partos céfalo-vaginales de todas las mujeres y neonatos atendidos en el Centro Obstétrico del Hospital General Docente Calderón durante el periodo octubre 2018 - marzo 2019, para determinar el cumplimiento de la norma de apego precoz.

En este hospital se atendieron un promedio de 120 partos céfalo-vaginales con recién nacidos a término sin complicaciones, (aproximado de cuatro cada día), completando un universo de 720 madres-hijo en un semestre. De este universo, la muestra determinada para el estudio fue de 116 diadas madre-hijo, que se obtuvo con un error de muestreo del cinco por ciento un nivel de confianza de 95%, y una prevalencia estimada del cumplimiento del apego precoz del 90%.

Se incluyeron madres con parto vaginal eutócico, con recién nacidos a término sin complicaciones y vigorosos (Apgar siete o más al minuto y a los cinco minutos). Se excluyeron madres de recién nacidos gemelares y madres de recién nacidos con malformaciones u otras patologías.

Previo a la firma del consentimiento informado de cada paciente, se recolectó la información sociodemográfica, se estableció mediante fichas observacionales el cumplimiento del apego precoz que responde a las variables inmediatez (si/no), privacidad (si/no), eficacia (si/no), y continuidad del apego precoz (si/no), y se calculó el tiempo del contacto piel a piel después del nacimiento (minutos). Asimismo, se describió si el primer contacto piel a piel entre la madre y el recién nacido fue en posición prona sobre el abdomen materno y después del pinzamiento sobre el pecho; se identificó si se cubrió la espalda del niño o niña y el pecho de la madre con un paño seco y caliente, y se determinó si el tiempo de permanencia del recién nacido sobre el pecho materno durante el contacto precoz fue mayor de 60 minutos. Adicionalmente, mediante encuesta se analizó el conocimiento (si/no) sobre el concepto y aplicación del apego precoz que tenía la madre, así como la satisfacción y el grado de felicidad que experimentó por la aplicación del mismo.

Análisis estadístico

La información recogida fue ingresada a una base de datos en el programa Microsoft Excel

2010. El análisis de los datos se realizó en el programa Excel y en el Software SPSS 20.

Se obtuvo el promedio y rango de la edad de las madres y el porcentaje de madres según grupo de edad. Se calculó el porcentaje del cumplimiento de inmediatez, privacidad, eficacia y continuidad del apego precoz y del nivel de conocimiento sobre el apego precoz que tuvo la madre. La relación entre la satisfacción del apego precoz con el grado de felicidad que experimentaron las madres se determinó mediante chi cuadrado y Phi Crammer. Se aceptó un valor de significación de $P < 0.05$.

Consideraciones éticas

El protocolo fue realizado previa aprobación del gerente del Hospital Docente de Calderón y previo aval ético aprobado por el Subcomité de ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador. Además, la investigación estuvo acorde a la legislación y normativa vigente nacional e internacional y fue realizada en el marco legal respetando los derechos de los participantes es por ello que se obtuvo el consentimiento informado de las madres participantes.

Resultados

De las 116 pacientes estudiadas se evidenció que la edad promedio de las madres participantes fue de 25 años, con un rango de 14 a 39 años. Las mujeres de 18 - 34 años constituyeron el grupo de edad más frecuente con un porcentaje del 83%; mientras que menores de 17 años representaron el 10% y mayores a 35 años el 7%. El nivel de instrucción secundaria fue el más frecuente (55%), seguido de instrucción primaria (24%), instrucción superior (17%) y ninguna instrucción (4%).

Se evidenció que el apego precoz como práctica integrada en el Protocolo Normativo del MSP entre la madre y su recién nacido se cumple parcialmente (**Tabla 1**), y que en el 52% de las madres el tiempo de permanencia

del recién nacido con la madre no supera los 60 minutos, establecidos por la norma.

Del total de participantes (116), el nivel de conocimiento sobre el concepto de apego precoz es bajo, apenas el 18.1%, que representan 24 pacientes, saben lo que es apego precoz, mientras que su gran mayoría des-

conoce su concepto (92 participantes, 81%). Adicionalmente se evidenció que, del total de participantes, 56 pacientes (48%) conocían que debían aplicar el apego precoz o contacto piel con piel con su recién nacido inmediatamente después del parto, mientras que las 60 participantes restantes (52%) no conocían de esta norma.

Tabla 1. Cumplimiento de los parámetros establecidos en el MSP sobre el apego precoz

| Parámetro | Porcentaje de Cumplimiento n (116) | |
|-------------|---------------------------------------|----|
| | n | % |
| Inmediatez | 94 | 81 |
| Eficacia | 99 | 86 |
| Privacidad | 107 | 92 |
| Continuidad | 56 | 48 |

MSP: Ministerio de Salud Pública

Tabla 2. Relación entre la satisfacción del apego precoz con el grado de felicidad

| Grado de felicidad (Escala 2 menor a 5 mayor) | Satisfacción del apego | | | |
|---|------------------------|----|---------------|----|
| | NO n = 16 | | SI n = 100 | |
| | n | % | n | % |
| 2 | 4 | 25 | 0 | 0 |
| 3 | 8 | 50 | 0 | 0 |
| 3 | 8 | 50 | 0 | 0 |
| 4 | 4 | 25 | 8 | 8 |
| 5 | 0 | 0 | 92 | 92 |

Chi-cuadrado de Pearson : 93.5; $P < 0.0001$

La asociación existente entre la satisfacción de tener al bebe pecho a pecho después del parto y el grado de felicidad de la madre por haber realizado el procedimiento se presenta en la **Tabla 2**. Se observó que la mayoría de las madres (100/116; 86%) estaban satisfechas con el apego y de éstas el 92% (92/100) expresaron el más alto grado de felicidad.

Discusión

En este estudio la mayoría (83%) de las madres se ubicaron en el grupo de 18 - 34 años, frecuencias que se asemejan a las del Hospi-

tal General Enrique Garcés de la misma ciudad de Quito, donde el 87% de pacientes se encontraban entre 18 y 35 años [10], lo que indica que la mayoría de madres fueron jóvenes y, por lo tanto, posiblemente desconocedoras de la norma de apego precoz.

Este estudio revela que en el Hospital General Docente Calderón la norma del apego precoz, se cumple en el 81%, dato que se aproxima con el reporte de la Maternidad de Corta Estancia de la Parroquia de Conocoto, donde la norma de apego precoz inmediato se cumplió en el 92.3% [6], y es superior a los datos

del Hospital de IESS Ambato donde solo se cumple en el 14% [11], y a los del Hospital Básico Yantzaza en Zamora donde se aplica en el 52%. Estos datos demuestran que a nivel general en el Ecuador el cumplimiento de esta norma es parcial, y que es mayor mientras más urbano es el hospital.

Como práctica integrada en el Protocolo Normativo del MSP entre la madre y su recién nacido se recomienda una permanencia del apego precoz de al menos una hora sin embargo no se cumple totalmente en el Ecuador, encontrando así: 70.4% de cumplimiento en la Maternidad de Corta Estancia de la Parroquia de Conocoto, 2% en el Hospital General Enrique Garcés, 68% en el Hospital IESS de Ambato, mientras que en el Hospital de Calderón se aplicó tan solo el 48%. La disparidad de cumplimiento de la norma de apego precoz en distintas zonas de nuestro país, revela que el personal que atiende el parto desconoce la norma o si la conoce no la cumple, lo que conlleva a una privación en los beneficios que devienen del contacto inmediato piel con piel tanto para la madre como para el niño; y que es imperiosa la necesidad de encontrar los mecanismos necesarios para que se incremente drásticamente el cumplimiento de esta norma.

En cuanto al nivel de conocimiento sobre el apego precoz, el 72% de las madres de este estudio desconoce la existencia. Este aspecto ha sido poco estudiado en nuestro país, pero el porcentaje que encontramos es similar a otros grupos estudiados en el Hospital Mariana de Jesús de Guayaquil donde el 71% de la población manifiesta no saber que es el apego precoz [12], al igual que en Loja [13]. Estos hallazgos permiten concluir que en nuestro país hace falta educación perinatal a las mujeres gestantes por parte del sistema de salud, de forma que las mujeres reclamen este beneficio en el momento de tener a sus hijos.

Del total de las participantes en este estudio un 90% sintieron satisfacción, directamente

relacionado con el grado de felicidad. No hay estudios en el Ecuador para poder contrastar, pero el nivel de satisfacción encontrado por nosotros es superior a un estudio realizado en el Hospital de Canarias donde el 66.7% de las mujeres entrevistadas refiere haber disfrutado mucho del contacto con su bebé [14]. Esta relación significa que las madres de este estudio están en total armonía con sus hijos, y es uno de los sentimientos más satisfactorios que una madre puede tener [15] que repercutirá en una relación más estrecha con su hijo con el consecuente beneficio en el desarrollo del niño.

En conclusión, el nivel de cumplimiento del apego precoz en el Hospital Docente de Calderón es alto pero no completo y es un proceso que se practica parcialmente a nivel nacional a pesar de ser un derecho establecido en el protocolo del Ministerio de Salud Pública del Ecuador desde el año 2008. Por tanto, resulta importante incentivar su aplicación de forma adecuada y oportuna en todos los establecimientos de salud donde se atienden partos, y dar a conocer sobre el apego precoz y sus múltiples beneficios tanto al personal de salud como a las mujeres en estado de embarazo, de forma que puedan exigir sus derechos y los de sus hijos.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflicto de interés alguno.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión y la redacción fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

Financiamiento

Fondos propios de los autores

Agradecimientos

Los autores agradecen a las doctoras Paulina Ríos, docente de la Universidad Central del Ecuador y Fernanda Jiménez, pediatra del Hospital General Docente de Calderón, por su colaboración en el proceso logístico de la investigación.

Disponibilidad de datos

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Abreviaturas

Hospital General Docente Calderón (HGDC)
Ministerio de Salud Pública (MSP)
Organización Mundial de la Salud (OMS)

Referencias

1. Rengel C, Labajos M. Efecto del contacto piel con piel con padres de recién nacidos por cesárea sobre la Lactancia Materna. *Enfermería Docente*. 2011;94:8-15.
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Normas, protocolos y consejería para programas de atención nutricional durante el embarazo y parto. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2011. p 9.
3. Sánchez M, Pallás C, Botet F, Echániz I, Castro J, Narbona E. Recomendaciones para el cuidado y atención del recién nacido sano en el parto y en las primeras horas después del nacimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):349-61.
4. Moreno MB, Díaz D, Velásquez M. Valoración del contacto piel con piel y el establecimiento del vínculo madre-recién nacido. *Bibl Lascasas* [Internet]. 2015;11(3). Disponible en: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0845.php>
5. Martínez T, Ferman D. Beneficios del contacto piel a piel precoz en la reanimación neonatal. *Enfermería Universitaria* 2014;11(2):61-66.
6. Cahuenas MJ, Escobar F. Cumplimiento del apego precoz y alojamiento conjunto, en base los conocimientos y criterios de las madres sobre la importancia de la lactancia materna establecidos en el paso número 35 del componente normativo neonatal del MSP 2008 en la Maternidad de corta estancia de la parroquia de Coconocoto. [Tesis]. Quito: Universidad Católica del Ecuador; 2016.
7. World Health Organization WHO. Inicio temprano de la lactancia materna [Internet]. OMS; [actualizado 2019 dic 20]. Disponible en: https://www.who.int/elena/titles/early_breastfeeding/es/
8. American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children Section on Breastfeeding Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2005;115(2):496-506.
9. MSP, Hospital Docente de Calderón, [Internet] Quito; 2011 [citado 2019]. Disponible en <https://www.salud.gob.ec/hospital-docente-de-calderon/>
10. Andrade R, Bahamonde K. Apego precoz como práctica integrada del ESAMyN durante el parto céfalo-vaginal en el hospital General Enrique Garcés en el mes de julio - 2018. [Tesis]. Quito: Universidad Central; 2018.
11. Lascano V. Estrategia Educativa para el cumplimiento del protocolo de inicio temprano de lactancia materna en el Hospital IESS Ambato. [Tesis]. Ambato: Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2015.
12. Gordillo M. Intervención de enfermería en apego precoz para una lactancia efectiva, en madres adolescentes del Hospital Especializado Mariana de Jesús, en el Servicio de Parto, período diciembre 2013 - abril 2014. [Tesis]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2014.
13. Pérez T. Práctica de los profesionales de la salud en el fomento del apego inmediato posparto en el Centro Obstétrico del HIA. [Tesis]. Loja: Universidad Nacional de Loja; 2015.
14. Sánchez A, Martínez M. El contacto precoz madre-hijo en el posparto. [Internet]. Canarias; 2004. [citado 2019]; 15:12-18. Disponible en: <http://pdn.pangea.org/wp-content/uploads/vol5n15pag12-18.pdf>
15. Infogen. El primer lazo o vínculo de unión con tu bebe. [Internet]; México; [2015 Sep 18; citado 2019]. Disponible en: <https://infogen.org.mx/el-primer-lazo-o-vinculo-de-union-con-tu-bebe/>

Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* mediante test de aliento con urea C-14 en población ecuatoriana

Ronald W. Albán Loayza¹, Alejandro S. Mayorga Garcés², Wilson P. Zúñiga Silva³, Cristhian P. Mero Chavez³, Daniela G. Valladarez Vázquez⁴, Segundo A. Yanca Toaza⁵, Verónica C. López Poveda⁶

¹ Gastroenterólogo Instituto de Gastroenterología y Endoscopia Diagnóstica y Terapéutica IGEDTA, Machala, Ecuador

² Gastroenterólogo, Hospital Teófilo Dávila, Machala, Ecuador

³ Médico residente, Hospital Teófilo Dávila, Machala, Ecuador

⁴ Posgrado de Medicina Familiar, Universidad Central del Ecuador

⁵ Gastroenterólogo, Hospital General Docente Ambato, Ecuador

⁶ Médico residente, Hospital General Docente Ambato, Ecuador

Correspondencia: Alejandro Mayorga Garcés; alejomg2488@gmail.com

Recibido: 10 junio 2019; **Aceptado:** 26 septiembre 2019

Resumen

Introducción: La detección temprana de la infección por *Helicobacter pylori* (HP) ha cobrado mayor relevancia, siendo el test de aliento con urea carbono-14 (C-14) uno de los métodos de diagnóstico no invasivos; sin embargo, no ha sido comprobada su utilidad en la población ecuatoriana.

Objetivo: Evaluar la sensibilidad y especificidad del test de aliento con urea C-14 para predecir la infección por HP en la población ecuatoriana.

Métodos: Estudio de Pruebas Diagnósticas realizado en pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de gastroenterología del Hospital Teófilo Dávila de la ciudad de Machala, en el periodo abril 2018 a marzo 2019. Los pacientes se sometieron a una endoscopia superior de luz blanca (ES) con toma de biopsias para investigar la infección por HP; además, se realizó un test de aliento con urea C-14, para compararla con los resultados de las biopsias.

Resultados: Se estudiaron 78 pacientes con una edad media de 33.76±11.2 años. El diagnóstico de gastritis se confirmó a través de la ES e histopatología en el 100% de los pacientes. El test de aliento con urea C-14 fue positiva en 47/78 (60.3%) pacientes. Se demostró evidencia de infección por HP en biopsias gástricas de 50/78 (64.1%) pacientes. La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, observada y la concordancia entre evaluadores fue de 94%, 100%, 100%, 90%, 96% y 92% (P <0.001), respectivamente.

Conclusiones: El test de aliento con urea C-14, es una herramienta útil para predecir infección por HP en la población ecuatoriana.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, prueba de aliento, carbono-14, endoscopia, biopsia gástrica.

Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by C-14 urea breath test in Ecuadorian population

Abstract

Background: Early detection of *Helicobacter pylori* infection has become more relevant, with urea carbon-14 (C-14) breath test as one of the non-invasive diagnostic methods; however, it has not been proven in Ecuadorian population.

Objective: To evaluate the sensitivity and specificity of the C-14 urea breath test to predict HP infection in the Ecuadorian population.

Methods: : Study of diagnostic tests performed on patients who attended the outpatient gastroenterology service of the Hospital Teófilo Dávila in the city of Machala, in the period April 2018 to March 2019. The patients underwent an upper endoscopy of white light (WLE) with biopsies taken to investigate HP infection. In addition, a breath test with C-14 urea was performed to compare it with the biopsies results.

Results: 78 patients with a mean age of 33.76±11.2 years were studied. The diagnosis of gastritis was confirmed through endoscopy and histopathology in 100% of the patients. The breath test with urea C-14 was positive in 47/78 (60.3%) patients. Evidence of HP infection was demonstrated in gastric biopsies from 50/78 (64.1%) patients. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and inter-rater reliability were 94%, 100%, 100%, 90%, 96%, and 92% (P <0.001), respectively.

Conclusions: The C-14 urea breath test is a useful tool for predicting HP infection in the Ecuadorian population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, breath test, carbon-14, endoscopy, gastric biopsy.

Citación: Albán RW, Mayorga AS, Zúñiga WP, Mero CP, Valladarez DG, Yanca SA, López VC. Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* mediante test de aliento con urea C-14 en población ecuatoriana. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 40-46.



Introducción

El *Helicobacter Pylori* (HP) es un bacilo (que pertenece al grupo de las bacterias) de forma helicoidal, gram negativo, micro aerófilo, que acompaña al hombre más de 100000 años. Este bacilo causa una de las infecciones más frecuentes en el ser humano, la cual tiene una prevalencia estimada para América Latina y el Caribe del 63.4%; la aparición de este tipo de infecciones es por lo general inversamente proporcional al desarrollo socioeconómico [1,2].

La infección producida por el HP provocará siempre gastritis crónica, la cual en la mayoría de ocasiones es asintomática; sin embargo, pueden aparecer otras complicaciones adicionales como la úlcera péptica, linfoma asociado a mucosa gástrica (MALT), pólipos hiperplásicos y el cáncer gástrico de tipo intestinal.

La generación de estas complicaciones dependerá de los factores genéticos de cada persona, las condiciones medioambientales y las características del HP, como podrían ser la presencia de proteína Cag A y citotoxina Vac A [3-5].

En los últimos años, ha cobrado importancia el papel de la microbiota gastrointestinal en la susceptibilidad a la infección por HP [6]. También se ha encontrado asociación entre la infección por HP y otras entidades como con anemia ferropénica, anemia por déficit de vitamina B12 y trombocitopenia autoinmune, la mayoría de estos trastornos son reversibles al erradicar al HP [7].

Existen varios métodos para la detección de HP, algunos se caracterizan por ser invasivos, como por ejemplo la endoscopia más biopsia, que tiene una sensibilidad mayor al 90%, y otros no son invasivos y generalmente se usan para verificar la erradicación del HP posterior a un tratamiento o en estudios epidemiológicos. Entre los métodos no invasivos tenemos la determinación de antígeno de HP en heces, análisis serológico y el test del aliento, siendo este último una opción rápida y segura [8]. Algunos estudios han evidenciado la baja sensibilidad en la detección

de antígeno de HP en heces, por lo que en la actualidad se recomienda utilizar el test de aliento en reemplazo del antígeno en heces [9,10].

El HP produce grandes cantidades de la enzima conocida como ureasa. Al administrar al paciente urea por vía oral, rápidamente es descompuesta por la acción enzimática, generándose dos compuestos: amoníaco y dióxido de carbono, siendo el carbono marcado el que se detecta en el test de aliento. Existen dos variedades de urea para realizar el test de aliento, la marcada con carbono 13 y con carbono 14, siendo el test de aliento marcado con urea carbono 14 el más rápido y barato de realizar [11].

Existen muchos beneficios al utilizar el test de aliento, como por ejemplo la posibilidad de poderlo aplicar en el domicilio de las personas que no pueden desplazarse [12], evitar posibles errores derivados de las biopsias en la detección de HP, como son la distribución en parches a nivel de la mucosa gástrica y la interpretación del patólogo [13], ofrecer una sensibilidad del 97 al 100% y una especificidad del 95 al 100%, siendo útil tanto para el diagnóstico, así como para confirmar la erradicación del HP[14]. El test de aliento utilizando urea con carbono 14, ha demostrado ser un método rápido y eficaz [15,16], sin embargo, no ha sido comprobada su utilidad en la población ecuatoriana.

Métodos

Diseño

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas en pacientes que acudieron a la consulta externa en el servicio de gastroenterología del Hospital Teófilo Dávila de Machala, en el periodo abril 2018 a marzo 2019, para evaluar la sensibilidad y especificidad del test de aliento con urea C-14 para predecir la infección por HP.

Sujetos

Se incluyeron todos los pacientes que evidenciaron síntomas dispépticos de más de un año

de evolución y se excluyeron aquellos que tuvieron edad menor a 18 y mayor a 60 años; que habían ingerido inhibidores de la bomba de protones, bismuto o antibióticos cuatro semanas previas a la realización de la prueba; personas con cáncer gástrico actual o previo; y mujeres embarazadas.

Procedimiento y mediciones

A todo paciente que habiendo cumplido los criterios de inclusión y exclusión, aceptó participar, firmó el consentimiento informado y acudió en ayunas el día del estudio, se le dio a tomar una cápsula de urea (marca PYtes y marcada con C-14) de 0.75 μ Ci (microcurios) y luego de 20 minutos se le indicó que exhale durante tres a cinco segundos en una boquilla, la cual fue analizada en un espectrofotómetro (marca Headway, modelo YH-04E, previamente calibrado por la empresa Headway S.A.).

El espectrofotómetro reportó sus resultados en desintegraciones por minuto (DPM), considerándose como positivo los valores mayores a 149 DPM. El paciente, 24 horas después, se sometió a una endoscopia digestiva alta, en la cual se tomaron cinco biopsias, de acuerdo al protocolo de Sydney [3] utilizando la técnica de tinción con hematoxilina y eosina. Según el reporte histopatológico, se consideró pangastritis al compromiso del antro, incisura y cuerpo gástrico (sitios de biopsia) y gastritis a la afectación de solo uno de los segmentos descritos.

Análisis estadístico

El tamaño mínimo de la muestra se determinó usando un error alfa y beta del 1% con un intervalo de confianza del 95%. Las variables se describieron en base a la media y mediana, de acuerdo a su distribución estadística. La precisión diagnóstica general de la prueba de aliento con urea C-14 se estableció considerando los hallazgos de la biopsia como estándar de oro, estimándose de la siguiente manera: sensibilidad, especificidad, valor predictivo

positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), coincidencia observada y concordancia observada (Cohen Kappa, K). Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron utilizando R v3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. 2017).

Consideraciones éticas

El Comité de bioética del Hospital Teófilo Dávila de Machala, revisó y aprobó la realización de este estudio. Todo paciente fue consultado sobre su disposición a participar en el estudio, quienes aceptaban procedieron a firmar el consentimiento informado, donde se detalló los objetivos y alcance del estudio. Se garantizó que la identidad de los participantes permanecería anónima en todo momento.

Resultados

Se evaluaron un total de 78 pacientes, los cuales fueron sometidos a la prueba del test de aliento con urea C-14 y posterior toma de biopsia para estudio de HP. Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes en base a los resultados del test de aliento y el estudio endoscópico, se resumen en la **Tabla 1**. Más del 50% de los sujetos fueron del sexo femenino, el diagnóstico endoscópico fue mayoritariamente gastritis. Más del 60% de sujetos presentó test de aliento con C-14 y biopsias gástricas positivas.

En la **Tabla 2**, se observa que el porcentaje de sujetos con test de aliento positivos fue comparable al porcentaje de biopsias gástricas positivas

Respecto a la precisión diagnóstica se observó que el test de aliento con C-14 para la detección de HP presenta sensibilidad y VPN $> 90\%$; y especificidad y VPP totales (**Tabla 3**).

Discusión

La prevalencia de HP en la población estudiada fue del 64.1%, similar a lo reportado

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio

| Características | Sujetos n=78 |
|----------------------------------|-----------------|
| Edad, años | 33.76±11.2 |
| Género | |
| Femenino | 42 (53.8) |
| Masculino | 36 (46.2) |
| Diagnóstico endoscópico | |
| Gastritis | 76 (97.4) |
| Pangastritis | 2 (2.6) |
| Test de aliento C-14 | |
| Positivo | 47 (60.3) |
| Negativo | 31 (39.7) |
| Biopsias gástricas, n (%) | |
| Positivo | 50 (64.1) |
| Negativo | 28 (35.9) |

Los datos se expresan en media±DE o n y (%). **DE:** desviación estándar; n: número.

Tabla 2. Relación de Test de aliento C-14 y la biopsia gástrica

| Resultado | Test de aliento n (%) | Biopsia gástrica n (%) |
|-----------|--------------------------|---------------------------|
| Positivo | 47 (60,3) | 50 (64,1) |
| Negativo | 31 (39,7) | 28 (35,9) |
| Total | 78 (100) | 78 (100) |

n: número

Tabla 3. Precisión diagnóstica del Test de aliento C-14

| Parámetro | Resultado | |
|---|---------------|------------------|
| Prevalencia, IC _{95%} | 64.1 | (52.44 - 74.66) |
| Sensibilidad, IC _{95%} | 94.0 | (83.45 - 98.75) |
| Especificidad, IC _{95%} | 100.0 | (87.66 - 100.00) |
| VPP, IC _{95%} | 100.0 | n/a |
| VPN, IC _{95%} | 90.3 | (75.70 - 96.55) |
| Coincidencia observada, IC _{95%} | 96.2 | n/a |
| K, p | 0.918 ± 0.046 | (<0.001) |

VPP: Valor predictivo positivo; **VPN:** Valor predictivo negativo; **K:** concordancia observada; **P:** Significación estadística.

por Hooi, et al. para la región de América Latina [26]. El estudio determinó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%, VVP 100% y VPN de 90.3% para el test de aliento, estos resultados son similares a los de Barriga y cols, y de Ozdemir y cols, este último además de comparar la exactitud diagnóstica del test de aliento con la biopsia gástrica, también la comparó con el test rápido de ureasa [18,19]. Tomando en cuenta las diferencias interraciales, y la influencia que podrían tener el estudio, tomamos los resultados de una investigación realizada en Perú con una población muy similar a la nuestra, aunque con una muestra de menor tamaño, donde determinaron una sensibilidad del 96.6% y una especificidad del 100%, siendo los resultados muy similares a los obtenidos en la presente investigación [20].

Considerando que el presente estudio se centró en población adulta, surge la duda si es aplicable a otras poblaciones. Al respecto, los trabajos de Atli y cols y de Cinar y cols realizados en Turquía, demostraron una adecuada correlación diagnóstica entre el test de urea marcada con carbono 14 y la histopatología para la detección de HP en la población de adultos mayores y preescolares, respectivamente [21,22]. Por lo tanto, en situaciones específicas y en caso de no disponibilidad o contraindicación a la endoscopia, se podría utilizar el test de aliento con carbono 14, en otros grupos etarios como preescolares, escolares y adultos mayores, siendo necesario que previamente se realicen los estudios correspondientes que permitan generalizar su uso. En el meta análisis realizado por Ferwana y cols, se determinó que, a pesar de la exactitud diagnóstica de la prueba, la calidad de la evidencia existente es moderada, debido a la heterogeneidad de los estudios [23].

El presente estudio se apegó a los protocolos vigentes para la utilización y preparación del test de aliento. Sin embargo, entre sus limitaciones, se encuentra el no haber podido identificar y descartar en los sujetos de es-

tudio la gastritis atrófica corporal y el sobre crecimiento bacteriano, lo cual se debe realizar antes de iniciar el estudio, esto se debió a la falta de disponibilidad de todas las pruebas diagnósticas en los pacientes estudiados, que pertenecen al sistema de salud pública [24]. Por otro lado, aunque la dosis utilizada en las cápsulas de urea con carbono C-14 fue de 0.75 μ Ci la cual está dentro del rango permitido por la Comisión Nuclear Reguladora, surgió preocupación en los investigadores por el potencial radiactivo de las mismas sobre la población de estudio. En este sentido, las cápsulas de urea con carbono C-13 tienen riesgo nulo de radiación, pero su costo era una limitante para su aplicación en el presente estudio [25]. Además, siempre deberá considerarse el potencial de riesgo en estudios con mujeres embarazadas y niños, los cuales no estuvieron dentro del objetivo del presente estudio.

En conclusión, el test de aliento con urea C-14 es una herramienta útil para predecir infección por HP, demostrando una sensibilidad y especificidad similares a la obtenida mediante histopatología, en la población ecuatoriana. Sus principales ventajas radican en el costo, efectividad y facilidad de aplicación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en este estudio.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados en su totalidad por los autores.

Financiamiento

Todos los costos fueron asumidos por los autores.

Agradecimiento

A la doctora Olga León Manrique, de la Universidad Nacional de Colombia, quien con sus sugerencias mejoró notablemente la calidad de esta investigación.

Disponibilidad de datos

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Referencias

- Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog*. 2012;8(5):e1002693.
- Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;20 Suppl 1(0 1):8-16.
- Veitch AM, Uedo N, Yao K, East JE. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(11):660-7.
- Carrillo L, Reyes R, Guerrero R, Salvador I, Montalvo R, Berger A. Ulcera duodenal, metaplasia gástrica y *helicobacter pilory*. *Rev Fac Cien Med (Quito)*. 1992;17(1-4):44-50.
- Sougleri IS, Papadakos KS, Zadik MP, Mavri-Vavagianni M, Mentis AF, Sgouras DN. *Helicobacter pylori* CagA protein induces factors involved in the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in infected gastric epithelial cells in an EPIYA- phosphorylation-dependent manner. *FEBS J*. 2016;283(2):206-20.
- Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:253-75.
- Mégraud F, Floch P, Labenz J, Lehours P. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:8-13.
- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):279-87.
- Darma A, Nugroho BST, Yoanna V, Sulistyani I, Athiyyah AF, Ranuh RG, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* stool antigen, salivary IgG, serum IgG, and serum IgM as diagnostic markers of *H. pylori* infection in children. *Iran J Microbiol*. 2019;11(3):206-11.
- Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J, Höchter W, Sackmann M. Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* in adult outpatients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1319-21.
- Abd Rahim MA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Abdul Manaf MR. 13C-Urea breath test accuracy for *Helicobacter pylori* infection in the Asian population: A meta-analysis. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):110.
- Jonaitis LV, Kiudelis G, Kupcinskis L. Evaluation of a novel 14C-urea breath test "Heliprobe" in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(1):32-5.
- Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9299-313.
- Charest M, Bélair MA. C13 urea breath test accuracy analysis against former C14 urea breath test technique: is there still a need for an indeterminate result category? *J Nucl Med Technol*. 2017;45(2):jnmt.116.186072
- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112-17.
- Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221-35.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-29.
- Barriga G, Arumir C, Mercado F. La prueba de aliento en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori*. *Rev Mex Patol Clin*. 2004;51(4):194-9.
- Ozdemir E, Karabacak NI, Degertekin B, Cirak M, Dursun A, Engin D, et al. Could the simplified (14)C urea breath test be a new standard in noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection? *Ann Nucl Med*. 2008;22(7):611-6.
- Aguilar C, Saavedra P, Mendoza G, Bussalleu A, Cok J, Martinez F, et al. [Study of Urease Test or Breath Test (BT) and Correlation With Gastric Biopsy to Detect *Helicobacter Pylori* (Hp) in Dyspeptic Patients at "Hospital Nacional Cayetano Heredia Hospital" (HNCH)--Lima]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(2):172-6.

21. Atli T, Sahin S, Arslan BU, Varli M, Yalcin AE, Aras S. Comparison of the C14 urea breath test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter Pylori* in the elderly. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(10):1061-5.
22. Çınar A, Murat Sadiç M, Atılğan HI, Baskın A, Koca G, Demirel K, et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in School and Pre-School Aged Children With C-14 Urea Breath Test and the Association With Familial and Environmental Factors. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(2):66-70.
23. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajjahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1305-14.
24. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pit falls in interpretation. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1113-26.
25. Munster DJ, Chapman BA, Burt MJ, Dobbs BR, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. The fate of ingested ¹⁴C-urea in the urea breath test for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(8):661-6.

Cumplimiento de las prácticas integrales del parto en los hospitales de segundo nivel del Ecuador: un aporte a la política pública

Marcia Mendoza Vélez¹, Cecilia Magdalena Tapia¹, Guillermo Fuenmayor Flor¹

¹Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Central del Ecuador Quito.

Correspondencia: Marcia Yunán Mendoza Vélez; mymendoza@uce.edu.ec

Recibido: 10 abril 2019; **Aceptado:** 20 agosto 2019

Resumen

Introducción: El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) recomienda la aplicación de prácticas integrales del parto en todo parto normal; sin embargo, no se conoce el nivel del cumplimiento de estas por parte de los alumnos de obstetricia y medicina que están al final de su carrera.

Objetivo: Determinar si los internos rotativos de las carreras de Obstetricia y Medicina de la Universidad Central del Ecuador (UCE) cumplen con las prácticas integrales del parto.

Métodos: Estudio de Pruebas Diagnósticas realizado en pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de gastroeEstudio transversal en 365 nacimientos atendidos por internos rotativos de Obstetricia y de Medicina de la UCE en cinco hospitales generales del Ecuador. Se evaluó el cumplimiento de las prácticas integrales del parto mediante observación y llenado de un formulario preestablecido sobre el cumplimiento de cada uno de los parámetros de las normas (secado del recién nacido, apego precoz, identificación del RN, lactancia materna, alojamiento conjunto y tiempo de pinzamiento de cordón). Se calculó el porcentaje de cumplimiento de cada uno de los parámetros y del cumplimiento total.

Resultados: Los partos fueron atendidos por 361 personas (49.8% Obstetricia, 42.4% Medicina y 5.7% profesionales). Se observó cumplimiento general de las prácticas integrales del parto >86%, sin diferencias significativas con respecto al grupo que atendió el parto. Todos los parámetros cualitativos se cumplieron en más del 95%; pero el corte del cordón umbilical a los tres-cuatro minutos se cumplió en 49.6%.

Conclusiones: Los internos rotativos de Obstetricia y Medicina cumplen en un alto porcentaje las normas, pero necesitan reforzar la práctica de corte de cordón umbilical al tiempo correcto.

Palabras clave: Recién nacido, parto normal, pinzamiento, cordón umbilical, alojamiento conjunto.

Compliance with comprehensive delivery practices in second-level hospitals in Ecuador: a contribution to public policy

Abstract

Background: Ministry of Public Health of Ecuador recommends the application of comprehensive childbirth practices in all normal deliveries; however, the level of compliance with these by obstetric and medical students at the end of their career is not known.

Objective: To determine if the internship students of medicine and obstetrics careers at Central University of Ecuador (UCE) comply with the integral practices of childbirth.

Methods: Cross-sectional study in 365 births attended by internship students of medicine and obstetrics careers at UCE in five general hospitals in Ecuador. Compliance with comprehensive delivery practices was evaluated by observing and filling out a pre-established form on compliance with each of the parameters of the standards (newborn drying, early attachment, newborn identification, breastfeeding, joint accommodation and time cord clamping). The percentage of overall compliance and with each of the parameters and of the total compliance were calculated.

Results: 361 people (49.8% Obstetrics, 42.4% Medicine and 5.7% professionals) attended the deliveries. General compliance with the comprehensive delivery practices was observed in > 86%, without significant differences with respect to the group that attended the delivery. All qualitative parameters were fulfilled in more than 95%; but the cut of the umbilical cord at three to four minutes was completed in 49.6%.

Conclusions: Practitioner students from Obstetrics and Medicine met the standards in a high percentage, but need to reinforce the practice of optimal time for clamping the umbilical cord after birth.

Keywords: Newborn, natural childbirth, umbilical cord, clamping, rooming-in care.

Citación: Mendoza Vélez M, Tapia CM, Fuenmayor Flor G. Cumplimiento de las prácticas integrales del parto en los hospitales de segundo nivel del Ecuador: un aporte a la política pública. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (2): 47-53.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No Comercial - Sin obras derivadas 4.0 International License

DOI: <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v44i2.2691>

47

Introducción

La salud sexual y la salud reproductiva es un derecho humano en el Ecuador. El Estado Ecuatoriano garantiza el derecho a la salud como un derecho fundamental, vinculado al ejercicio de otros derechos, que sustentan el buen vivir (Constitución 2008, Art. 32) [1].

La muerte materna se refiere a la muerte de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con, o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales [2]. La muerte materna es uno de los principales indicadores de las condiciones de salud de las mujeres, que permite aproximarse a las dimensiones de sus derechos fundamentales y de las desigualdades y diferencias de género, remarcadas por la pobreza, la falta de educación y residencia rural [2,3]. La mayoría de las muertes maternas se produce en zonas rurales o urbano-marginales empobrecidas, que muchas veces carecen de servicios básicos y saneamiento ambiental, y además presentan deficiencia en vías de acceso y unidades educativas [1].

En el país en la última década se han implementado normas para la atención en salud, especialmente en Salud Sexual y Reproductiva. La aplicación efectiva de las normas “integrales del parto”, constituye un indicador cuantificable en la disminución de la morbilidad materno-neonatal. Su aplicación no requiere incrementar costos, recursos humanos, económicos y materiales; sin embargo, es eficaz y factible para salvaguardar la vida de la madre y el recién nacido, con efecto positivo a largo plazo en el estado nutricional y el correcto desarrollo y salud del recién nacido [1,4]. Las prácticas integrales para la atención del parto se orientan a disminuir las complicaciones del binomio madre/ hijo en el parto y postparto, como hemorragias, infecciones puerperales, peso bajo y asfixia [3]. Es importante optimizar el cumplimiento de estas normas en la atención del parto, visualizando a la madre y al recién

nacido en un solo eje de acción, con un criterio de atención de calidad y calidez en el marco de la más alta evidencia científica disponible, para que se traduzca en la disminución de la morbilidad materna- neonatal [3].

Las acciones de estas normas son de fácil aplicación por parte del personal de salud en la atención del parto, y del recién nacido en las unidades operativas, dentro del respeto absoluto a la intimidad de la mujer, derecho enunciado y respaldado en la Constitución Política del Estado [2,5]. Las medidas incluyen: a) pinzamiento oportuno del cordón umbilical, b) contacto precoz piel a piel o apego precoz de la madre y su hijo-hija y c) inicio temprano de la lactancia o lactancia precoz.

Pinzamiento Oportuno del Cordón Umbilical

Estudios han demostrado que una práctica correcta para pinzar el cordón umbilical (Clampeo oportuno) es esperar unos minutos hasta que deje de latir. Esta práctica provee una reserva de hierro para los primeros meses de vida, que permite prevenir riesgo de anemia y de retraso mental [4]. Se ha demostrado que esperar para cortar el cordón umbilical facilita la transferencia de sangre de la madre por medio de la placenta al recién nacido, unos 80 ml en promedio, volumen que proporciona una reserva de hierro equivalente a lo que el recién nacido podría absorber en 45 días de lactancia materna, disminuyendo la probabilidad de anemia en más del 50% [5-7]. Estudios en neonatos a término, cuyo pinzamiento del cordón umbilical se realizó al menos dos minutos después del parto, evidenciaron una disminución del riesgo de hemorragia posparto, así como el incremento de los niveles de hierro en neonatos [6,7]. Bajo estos antecedentes se recomienda el pinzamiento del cordón umbilical a partir del segundo minuto o tras el cese de su latido, lo que ocurra primero.

El Apego Precoz o Apego Seguro

También denominado contacto precoz, es el vínculo o lazo afectivo, emocional específico que desarrolla el niño con sus padres, que im-

plica, la entrega de cariño [6,8]. Es fundamental para el buen desenvolvimiento durante la vida de cada persona, el cual determina el molde biológico y emocional para las relaciones futuras del hijo, que proporciona seguridad, sosiego, consuelo, agrado y placer en el niño; hecho que permite que el niño se sienta aceptado y protegido incondicionalmente [4].

El Apego Seguro también favorece la lactancia materna. En este reconocimiento tienen un rol importante los órganos y los sentidos, especialmente el olfato y el oído. El recién nacido que reconoce a su madre desde el nacimiento, logra de inmediato seguridad absoluta y una relación armónica con su entorno desde su nacimiento [8].

Las primeras seis horas del recién nacido se conoce como el período sensitivo en el cual se desarrolla un apego progresivo que se explica por las interacciones recíprocas entre la madre y su hijo en los primeros momentos de relación, situación que resulta incómoda en el caso de un nacimiento por cesárea [9]. El contacto piel con piel es beneficioso a corto plazo para mantener la temperatura y disminuir el llanto del niño, y a largo plazo para aumentar el tiempo de lactancia materna. Puede realizarse contacto piel con piel sin restricciones y siempre que se garantice la vigilancia durante el procedimiento en recién nacidos a término (o en el pretérmino tardío) considerados adecuados para ello por el personal competente [10].

Lactancia Precoz

La lactancia precoz atenúa la ruptura de la unión madre hijo por el nacimiento ya que establece un vínculo entre ellos. Para el recién nacido la succión de la leche no implica sólo alimentación, es todo un proceso biológico emocional que facilita a nivel cerebral la formación de nuevas conexiones sinápticas [11,12]. El amamantamiento temprano, también favorece la supervivencia infantil, tal como demuestran estudios que la mortalidad neonatal es posible prevenir en el 19% al 22% en los

recién nacidos que inician la lactancia en la primera hora de vida [2,13].

La iniciación de la lactancia materna debe ser alentada lo antes posible después del nacimiento, preferentemente dentro de la primera hora y debe ser ayudada por el profesional capacitado [13].

Identificación del recién nacido

La identificación del recién nacido es responsabilidad de quien lo recibe y atiende. Se recomienda identificar al recién nacido con manilla de plástico o esparadrapo que llevará en su muñeca izquierda y tendrá impreso con tinta indeleble sin tachaduras o enmendaduras [13].

A pesar de que la aplicación de las prácticas integrales durante el parto y sus protocolos se encuentra respaldada por la legislación ecuatoriana, en numerosas políticas, normas y acuerdos, [13-14] no se conoce el nivel de aplicación en el país. El objetivo del presente estudio fue evaluar si en los hospitales de segundo y tercer nivel los internos rotativos de las carreras de Obstetricia y Medicina de la Universidad Central del Ecuador cumplen con las normas de las prácticas integrales del parto.

Métodos

El presente es un estudio descriptivo, transversal de observación sistemática de 365 nacimientos ocurridos por parto normal en hospitales de cinco provincias de la región andina ecuatoriana (Carchi, Imbabura, Cotopaxi, Tungurahua y Chimborazo), en los cuales profesionales experimentados del equipo de las diferentes instituciones evaluaron las prácticas integrales del parto.

Previo al desarrollo de la investigación, obstetrices de los cinco hospitales fueron estandarizadas en la aplicación del formulario para el cumplimiento de las Prácticas Integrales del Parto. Una vez obtenido el consentimiento informado de la madre y de los sujetos de

estudio, mediante una lista de chequeo las obstétricas observaron la aplicación de la norma por parte de los internos rotativos y profesionales que atendieron los partos en las diferentes unidades operativas.

Los procedimientos observados fueron el secado del recién nacido (si/no), el apego inmediato (si/no), la identificación del recién nacido (si/no), el tiempo de pinzamiento del cordón (minutos), el alojamiento conjunto (madre con recién nacido en el postparto inmediato) (si/no), y lactancia materna precoz (si/no).

Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados a una base elaborada en Excel (for Windows versión 365), para luego ser analizados por el paquete estadístico Epi Info para Windows 7.2.

Se calculó el porcentaje de cumplimiento del secado del recién nacido, del apego inmediato, de la identificación del recién nacido, del alojamiento conjunto y de lactancia materna precoz, así como el promedio y el desvío estándar del tiempo de pinzamiento del cordón. Estos análisis se obtuvieron en general y por tipo de personal de salud que atendió el parto (interno de obstetricia, interno de medicina y profesional). Las diferencias entre los grupos se realizaron mediante prueba chi-cuadrado (X^2) y varianza (ANOVA) para porcentajes y promedios, respectivamente. Se aceptó un nivel de significación de $P < 0.05$.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Subcomité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador. El consentimiento informado fue solicitado a las pacientes y a los sujetos de estudio para el desarrollo de la investigación. Además, para el desarrollo del proyecto se obtuvo la autorización de los gerentes de los hospitales, así como de los jefes de docencia.

Resultados

Se evaluaron un total de 365 nacimientos. El personal que fue observado en el cumplimiento de la aplicación de las prácticas integrales en la atención del parto estuvo constituido por 180 internos rotativos de Obstetricia (49.8%), 153 internos de Medicina (42.4%), y 28 profesionales de salud (7.75%), con un total de 361 participantes (100%).

El porcentaje total del cumplimiento de la norma en los procedimientos de identificación del recién nacido, secado al recién nacido, apego inmediato, alojamiento conjunto, y lactancia materna precoz fue alto (86.4%), siendo el tiempo del pinzamiento del cordón el que menos se cumple (49.6%) (**Tabla 1**).

No se observó diferencia significativa en el cumplimiento de las normas de atención integral del parto entre internos rotativos de obstetricia, internos rotativos de medicina y los profesionales (**Tabla 2**).

Discusión

Este estudio demuestra que más del 95% de los internos rotativos de las carreras de Medicina y Obstetricia, así como los profesionales (ginecólogos, médicos generales y obstétricas) cumplen las normas de atención integral del parto en los hospitales públicos de las provincias de Carchi, Imbabura, Cotopaxi, Tungurahua y Chimborazo.

Las autoridades sanitarias han establecido que los procedimientos de secado del recién nacido y la colocación inmediata en el abdomen de su madre, están muy relacionados con eventos emocionales maternos y del neonato que tienen impacto en el crecimiento y en la lactancia en todos sus períodos [1,2,3]. Estos procedimientos garantizan el crecimiento neonatal, debido al inicio inmediato de la lactancia y a la producción adecuada de leche materna por el estímulo inicial. Además, permiten que la madre se adecúe casi de inmediato a los eventos que seguirán en

Tabla 1. Cumplimiento de los procedimientos de la atención del nacimiento

| Indicador | Indicador | |
|---------------------------------------|-----------|------|
| | n | % |
| Secar al recién nacido | 349 | 95.6 |
| Apego precoz | 351 | 96.1 |
| Identificación del recién nacido | 363 | 99.5 |
| Tiempo para el pinzamiento del cordón | | |
| 1 minuto | 100 | 27.4 |
| 2 minutos | 84 | 23.0 |
| 3 minutos | 139 | 38.1 |
| 4 minutos | 42 | 11.5 |
| Alojamiento conjunto | 356 | 97.5 |
| Lactancia materna precoz | 353 | 96.7 |

Tabla 2. Análisis de la atención del nacimiento y su recién nacido por grupos de profesionales.

| Parámetros | Interno Rotativo Obstetricia (n= 180) | Interno Rotativo Medicina (n=153) | Profesionales de la salud (n=28) |
|----------------------------------|---|---|--|
| Secar al recién nacido | 166 (93%) * | 153 (100%) * | 25 (90%) * |
| Apego precoz | 176 (97%) * | 146 (95%) * | 24 (85%) * |
| Identificación del recién nacido | 180 (100%) * | 152 (99%) * | 26 (92%) * |
| Tiempo pinzamiento cordón | 1.56 ± 0.7 ** | 1.23 ± 0.3 ** | 1.01 ± 0.3 ** |
| Alojamiento conjunto | 174 (96%) * | 152 (99%) * | 24 (90%) * |
| Lactancia materna precoz | 171 (94%) * | 152 (99%) * | 27 (96%) * |

Datos se presentan en número y porcentaje (%) o promedio ± desvío estándar

*X²: 0.76 – P >0.05

** ANOVA: 0.86 – P >0.05

los próximos meses durante el crecimiento del lactante. Los procedimientos de atención integral del parto han sido cumplidos en un alto porcentaje (>95%) por los estudiantes de las carreras Obstetricia y Medicina de la Universidad Central del Ecuador, que seguramente evidencia el aprendizaje adecuado del conocimiento teórico y práctico impartido por sus profesores.

Un parámetro clave de la atención del parto es el tiempo del pinzamiento de cordón y ha sido recomendado por autoridades sanitarias y trabajos de investigación, que el pinzamiento del cordón umbilical debería ser realizado en un promedio de tres minutos pues es una conducta que va en directo beneficio de

la concentración de hemoglobina del recién nacido. El tiempo del pinzamiento del cordón en este estudio fue variable; la mayoría de los observados procedió a realizar el corte antes del tiempo recomendado. El corte del cordón da paso al inicio de la lactancia precoz, este proceso fue cumplido por 96.7% de los sujetos estudiados, situación que indudablemente fue una conducta muy positiva, tanto para la madre, como para el recién nacido [1,4,13,14].

Los hallazgos de este estudio indican que los/as futuros profesionales cumplieron las normas integrales del parto, situación que redundaría en la disminución de las complicaciones del parto, postparto de la madre y el hijo.

En conclusión, en el país los internos rotativos de las Carreras de Obstetricia y Medicina de la Universidad Central del Ecuador realizan atención integral del parto con el debido cumplimiento de las normas establecidas por las autoridades sanitarias respectivas, en porcentajes cercanos al 100%. Sin embargo, es necesario trabajar con los estudiantes en aspectos referentes al tiempo que debe transcurrir para el corte del cordón umbilical, pues en la presente investigación esta conducta tuvo mucha variabilidad.

Conflicto de intereses

Ninguno reportado por los autores

Contribución de los autores

El protocolo de investigación, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

Financiamiento

Los autores declaran que los recursos financieros para la elaboración de la presente investigación se realizaron a través del proyecto semilla de la Universidad Central del Ecuador.

Disponibilidad de datos

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Referencias

1. Ministerio de Salud Pública MSP. Establecimientos de salud amigos de la madre y del niño. (ESAMyN) [Internet]. Ecuador: MSP; 2017. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/establecimientos-de-salud-amigos-de-la-madre>
2. Organización Mundial de la Salud, UNICEF. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño. Ginebra: Organización Mundial de la salud; 2003.

3. Organización Panamericana de la Salud. Más allá de la supervivencia: Prácticas integrales durante la atención del parto, beneficiosas para la nutrición y la salud de madres y niños [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/788>
4. Organización Panamericana de la Salud/Oficina Mundial de la Salud "UNICEF/OMS. Iniciativa Hospital Amigo del Niño, revisada, actualizada y ampliada para la atención integral, Sección 3, Lactancia promoción y apoyo en un Hospital Amigo del Niño, curso de 20-horas para el personal de la maternidad. Washington, D.C.: OPS; 2008.
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Coordinación nacional de nutrición. Normas, protocolos y consejería para programas integrales de atención nutricional durante el embarazo y parto. Ecuador: Ministerio de Salud Pública; 2010.
6. Alcántar CS, Chuquichaico NL, Chujutalli Y. Características del contacto piel a piel y el inicio precoz de la lactancia materna del recién nacido a término [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
7. Andrade RG, Bahamonde KC. Apego precoz como práctica integrada del ESAMyN durante el parto céfalo-vaginal en el hospital General Enrique Garcés en el mes de julio – 2018 [Tesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2018.
8. Pardo KE. Estudio comparativo de las complicaciones maternas más frecuentes en pacientes sometidas a cesárea epidural vs. anestesia raquídea en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito durante el primero de julio al treinta de agosto 2009 [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2009.
9. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Atención del parto por cesárea. Guía de práctica Clínica (GPC). Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2015.
10. Henríquez R, Rodríguez A, Gonzalez-Andrade F, Lopez-Pulles R, Ábalos E, Chapman E. Síntesis de la evidencia para informar políticas de salud de la reducción de la mortalidad materna en Ecuador: Opciones para mejorar el acceso a atención materna calificada y de calidad. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2011.
11. Ministerio de Salud Pública. Atención del parto por cesárea. Guía de práctica clínica. 1ra ed. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2015.

12. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones de embarazo, parto o puerperio. Guías No 11- 15. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias; 2013.
13. Organización Panamericana de la Salud. Herramientas para el fortalecimiento de la partería profesional: lineamientos para tomadores de decisiones y planificadores para fortalecer la regulación, acreditación y educación de las parteras tradicionales. 2 ed. Montevideo: CLAP/SMR; 2010.
14. UNFPA. Estrategia mundial de partería 2018-2030. [Internet] Disponible en: https://lac.unfpa.org/sites/default/files/pubpdf/UNFPA_estrategia_parteria_B5_web.pdf

Ginecomastia una realidad subestimada: serie de casos

José Julián Pérez Vaca¹, Cristina Gabriela Ríos Orozco²

¹ Especialista en Cirugía General. Médico Tratante del Servicio de Cirugía General del Hospital General Quevedo IESS.

² Médico. Postgradista de Medicina Interna. Residente de cuarto año. Facultad de Postgrado. Escuela de Medicina. Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Guayaquil. Ecuador.

Correspondencia: José Julián Pérez; jose.julian.perez.vaca@gmail.com

Recibido: 23 octubre 2019; **Aceptado:** 29 noviembre 2019

Resumen

Introducción: La ginecomastia es una patología benigna frecuente pero muy poco estudiada, caracterizada por el desarrollo de la mama en el hombre dándole una apariencia femenina, lo que puede ocasionar estrés emocional y a su vez retrasa o evita que el paciente acuda a consulta médica especializada. Debido a que no se acompaña de signos de malignidad, la mayoría de médicos generales sólo la consideran una alteración estética; sin embargo, el tratamiento quirúrgico de fácil realización ayuda al paciente a restaurar su autoestima.

Presentación de casos: Durante el periodo febrero – noviembre del 2019 se presentaron ocho casos de ginecomastia que corresponde a la cuarta causa más frecuente de procedimientos quirúrgicos en el Hospital General Quevedo IESS. La edad de los pacientes se ubicó entre 17 y 30 años. El tratamiento quirúrgico de elección fue mastectomía subcutánea. El promedio de estancia hospitalaria fue de 1.3 días, el tiempo de retiro de drenaje aspirativo fue entre el tercer y quinto día y la complicación quirúrgica más frecuente (50%) fue el seroma.

Conclusiones: Esta serie de casos demuestra la importancia del diagnóstico de la ginecomastia, del tratamiento quirúrgico subcutáneo y el cuidado post-quirúrgico para lograr equilibrio biopsicosocial del individuo. Aunque hace falta más evidencia, en lo posible se debería realizar mastectomías subcutáneas que carecen de complicaciones quirúrgicas graves.

Palabras clave: Ginecomastia, mastectomía, herida quirúrgica

Gynecomasty an underestimated reality: a case series

Abstract

Background: Gynecomastia is a common but little studied benign pathology, characterized by the development of the breast in men giving it a feminine appearance, which can cause emotional stress and in turn delays or prevents the patient from going to a specialized medical consultation. Because it is not accompanied by signs of malignancy, most general practitioners consider it only an aesthetic alteration; however, the easy-to-perform surgical treatment helps the patient restore self-esteem.

Cases presentation: Case series: During the period February - November 2019, there were 8 cases of gynecomastia, which corresponds to the fourth most frequent cause of surgical procedures at the General Hospital of Quevedo IESS. The age of the patients was between 17 and 30 years. The surgical treatment of choice was subcutaneous mastectomy. The mean hospital stay was 1.3 days, the suction drain removal time was between the third and fifth day, and the most frequent surgical complication (50%) was seroma.

Conclusions: This series of cases demonstrates the importance of gynecomastia diagnosis, subcutaneous surgical treatment and post-surgical care to achieve bio-psycho-social balance of the individual. Although more evidence is needed, subcutaneous mastectomies that lack serious surgical complications should be performed whenever possible.

Keywords: Gynecomastia, mastectomy, surgical wound

Citación: Pérez Vaca JJ, Ríos Orozco CG. Ginecomastia una realidad subestimada: serie de casos. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019;44(2): 54-59



Introducción

La palabra ginecomastia hace referencia al crecimiento benigno de las mamas en varones [1]. Es la anomalía mamaria más frecuente en el sexo masculino, se estima que la prevalencia en adolescentes es del 3.9% al 64.4% y en adultos entre el 30% y el 70% [2,3]. En nuestro medio no existen datos de prevalencia de esta patología ni sobre el impacto psicosocial que ocasiona en el individuo que lo sufre. Posiblemente, esto se debe a la falta de relevancia que el médico de atención primaria da a la ginecomastia al considerarla tan solo como una alteración estética, que no intervendrá en la salud del paciente, olvidando el bienestar emocional como parte del concepto de salud integral, lo que retrasa o evita la valoración por un especialista.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de una masa firme o elástica por detrás y alrededor de la areola. Generalmente es bilateral, aunque en alrededor del 20% de los pacientes se presenta en forma unilateral [4,5]. El motivo principal de consulta en la mayoría de los casos es el impacto emocional de poseer mamas de aspecto femenino, esto produce un comportamiento de ocultación durante su vida diaria por miedo al estigma social [4,5], y en muchos de los casos también constituye la causa de demora en el reconocimiento de su patología, así como de la valoración médica especializada.

La ginecomastia puede ser fisiológica y se produce por un exceso de estrógeno circulante en relación con la testosterona, durante tres periodos de la vida: en el periodo neonatal por acción de los estrógenos placentarios en los tejidos mamaros neonatales y tiene una prevalencia del 60% al 90%; en la adolescencia se atribuye a un exceso de estradiol circulante relacionado con la testosterona circulante y presenta una prevalencia del 33% [1,6] y en el envejecimiento se debe a la disminución de las concentraciones circulantes de testosterona. La prevalencia más alta se presenta a la edad de 50 a 80 años, con el 24% a 65% de hombres afectados [1,6].

La ginecomastia secundaria puede originarse por medicamentos (digitálicos, estrógenos, esteroides anabólicos, diazepam, reserpina, teofilina, verapamilo, antidepresivos tricíclicos y furosemida), enfermedades endócrinas (hipertiroidismo, hipotiroidismo), enfermedades hepáticas (cirrosis), tumores de células germinales (seminoma, teratoma, coriocarcinoma), y alteraciones en la nutrición, entre otros [1,6].

La mayoría de los autores indican que se puede hablar de ginecomastia cuando se palpa un botón mamario de más de dos centímetros de grosor. Sin embargo, para establecer un diagnóstico es importante tomar en cuenta los siguientes aspectos: a) en la historia clínica indagar sobre la duración de los síntomas, presencia de dolor o sensibilidad, secreción por el pezón o cambios dérmicos, datos de pobre virilización y masas o aumento de tamaño testiculares, pérdida reciente de peso, así como si existe historia de criptorquidia, paperas, enfermedad renal o hepática, y fármacos utilizados en los últimos meses; b) en antecedentes familiares buscar síndrome hiper-aromatasa, cáncer mama BRCA2 positivo en familiares de primer grado y la influencia de la patología en la autoestima del paciente [7]; c) al realizar el examen físico hay que determinar si la ginecomastia es de predominio glandular o graso para determinar el tipo de cirugía a realizar; d) en laboratorio hay que valorar la función renal, hepática y tiroidea, así como establecer los valores de testosterona, estradiol, hormona leutinizante que sirven para determinar una insuficiencia testicular primaria o un hipogonadismo secundario, y por último; e) es importante realizar mamografía y ecografía para diferenciar los tejidos mamaros (graso y parenquimatoso) y descartar signos sospechosos de malignidad [8]. El diagnóstico diferencial se debe realizar con patologías que asemejen la ginecomastia como lipomas, hipertrofia del pectoral, neurofibromas y angiomas.

La clasificación de la ginecomastia se realiza tomando en cuenta el tamaño de la mama, exceso de piel y ptosis del complejo areola-pezón [1] (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la Ginecomastia

| Grado | Descripción |
|-------|---|
| I | Aumento leve de tamaño sin redundancia de piel. |
| IIA | Aumento moderado de tamaño sin redundancia de piel. |
| IIB | Aumento moderado de tamaño con redundancia de piel. |
| III | Aumento notable de tamaño sin redundancia de piel y ptosis. |

Fuente: [1].

El tratamiento de la ginecomastia fisiológica está pocas veces indicado. La ginecomastia puberal es transitoria, por lo que se debe realizar una vigilancia periódica junto con apoyo psicológico debido a que el 90% de los casos cederá espontáneamente. El tiempo de evolución es un factor principal para decidir si amerita tratamiento. Si persiste por más de 24 meses es poco probable que se resuelva espontáneamente. Cuando la ginecomastia se debe a deficiencia de andrógenos, la administración de testosterona puede causar su regresión. Cuando es causada por medicamentos se suspenden si es posible. Cuando se debe a defectos endocrino se trata en forma específica. Se considera el tratamiento quirúrgico si la ginecomastia es progresiva y no responde a otros tratamientos [1].

Dentro del tratamiento quirúrgico existen varias técnicas y su aplicación dependerá principalmente del grado de ginecomastia y de la distribución y progresión de sus componentes graso y glandular.

Las técnicas más utilizadas son: a) Exéresis abierta, que consiste en la extracción en bloque de la glándula mamaria de forma subcutánea, existiendo varios tipos de incisiones para el abordaje quirúrgico (surco submamario, línea axilar media, axila, periareolar simple y periaareolar extendida); esta técnica se recomienda en los casos con aumento mamario de predominio glandular, b) Liposucción, que se inicia con el marcaje, se efectúa incisiones de tres mm en la zona lateral de cada surco submamario, se infiltra la zona con una solución de Klein y a través de las incisiones descritas se realiza la aspiración; esta técnica se recomienda cuando la ginecomastia es de predominio

graso [9] y, c) Combinación de técnicas que consiste en la ayuda de las dos anteriores y se recomienda cuando la hipertrofia glandular se limita a la zona periareolar y el resto del aumento mamario es de carácter graso.

Presentación de casos

En el Hospital General Quevedo IESS, se realizaron un total 621 cirugías de forma electiva en el periodo febrero – noviembre del 2019, de las cuales ocho correspondieron a mastectomías subcutáneas (1.28%). En esta serie, tres pacientes (37.5%) tuvieron ginecomastia bilateral, cinco (62.5%) ginecomastia unilateral y todos con un grado de ginecomastia IIA (**Figura 1**).

Los pacientes provinieron de la zona urbana y rural de la ciudad de Quevedo, la media de edad fue de 23 años (rango 17 a 30 años). Ningún paciente refirió antecedentes de alcoholismo, ingesta de medicación de manera crónica o familiares de primer grado con cáncer de mama.

El motivo de consulta de todos los pacientes fue el aumento del tamaño de la glándula mamaria e inconformidad por su apariencia física. Refirieron un tiempo de evolución de su patología mayor a un año. Al examen físico, dos pacientes presentaron sobrepeso. Ningún paciente presentó signos específicos de hipogonadismo o alteraciones fenotípicas.

Una vez realizado el diagnóstico clínico de ginecomastia, los exámenes complementarios revelaron que todos los pacientes exhibieron valores normales de prolactina y, aquellos pacientes con antecedente de sobrepeso tenían exámenes compatibles con dislipidemia. El re-



Figura 1. 1A y 1B pacientes prequirúrgicos con ginecomastia. 1C y 1D pacientes posquirúrgicos con exéresis abierta infra alveolar.

porte de imagenología en el 100% de los pacientes reportó hiperplasia de la glándula mamaria compatible con ginecomastia.

Confirmado el diagnóstico clínico – imagenológico y descartada alguna patología de tipo endócrina se procedió a realizar el tratamiento quirúrgico mediante una mastectomía subcutánea. El abordaje quirúrgico fue periareolar inferior, con disección del complejo areola-pezones dejando un colchón de tejido retroareolar de un centímetro con el fin de evitar un posterior hundimiento y proporcionar una proyección del complejo. Subsiguientemente, se liberó la piel periareolar manteniendo un plano de disección que proporcione vascularización de la piel, se disecó el plano profundo sobre la fascia del músculo pectoral mayor y se extirpó el tejido mamario seguido de hemostasia de forma cuidadosa y colocación de un drenaje aspirativo. Finalmente, se procedió a realizar una sutura intradérmica **Figura 2**.

Los pacientes con mastectomía subcutánea bilateral tuvieron una estancia hospitalaria de 48 horas para manejo del dolor y los de mastectomía unilateral una estancia hospitalaria de 24 horas. Todos los pacientes fueron dados de alta con drenaje aspirativo, el mismo que fue retirado entre el tercer y quinto día teniendo como indicación de retiro una producción serosa <30 mL. Dentro de las complicaciones observamos que el 50% de los pacientes presentaron seroma dentro de los primeros 30 días, que fue resuelto únicamente con punción y aspiración con aguja. Un paciente (antecedente de cicatrices con queloides) que corresponde al 12.5% presentó cicatriz hipertrófica. Los reportes anatómo-patológicos en el 100% resultaron lesiones benignas.

Discusión

La ginecomastia es una enfermedad multifactorial con etiología imprecisa en la mayoría de

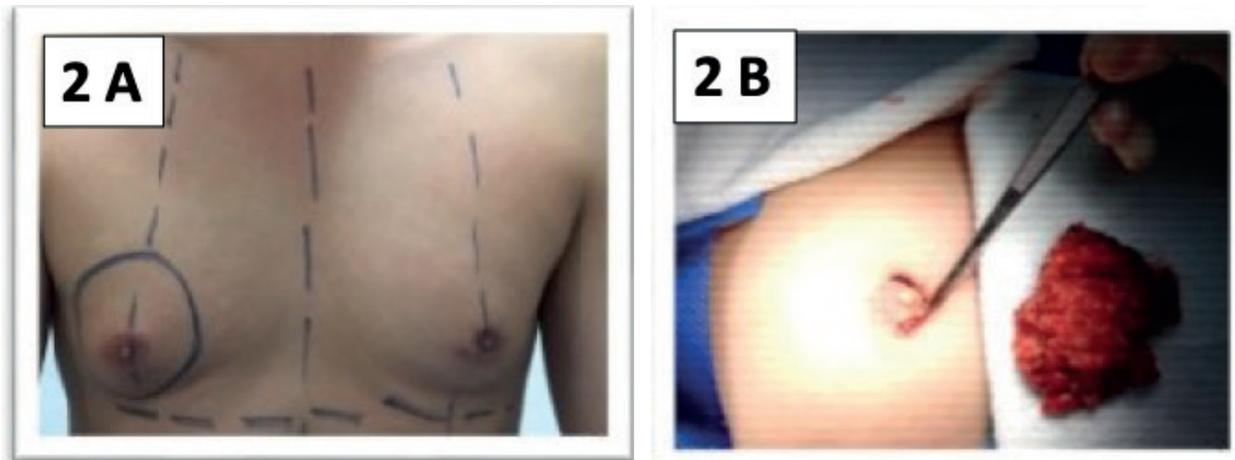


Figura 2. 2A Ginecomastia unilateral. 2B técnica quirúrgica periareolar inferior.

los pacientes, siendo la disminución de la actividad androgénica la causa más frecuente en hombres de edad avanzada; sin embargo, es importante evaluar individualmente cada caso para que la enfermedad no pase inadvertida.

La prevalencia de la ginecomastia reportada en la literatura médica es variable (3.9 a 70%, dependiendo de edad) [2,3], lamentablemente en nuestro país no se conoce su prevalencia. En el Hospital Quevedo IESS la ginecomastia ocupó el cuarto lugar en procedimientos quirúrgicos comúnmente realizados, por lo que es importante tener una actualización sobre el diagnóstico y manejo de esta patología.

Dentro del tipo de cirugía elegido, al 100% de los pacientes se les realizó excéresis abierta periareolar inferior debido a que con esta técnica tenemos más experiencia y además podemos realizar una correcta hemostasia en contraste con la liposucción donde existe mayor riesgo de hematomas. El promedio de estancia hospitalaria en nuestra serie fue de 1.3 días, resultado que coincide con el presentado en un estudio mexicano con una estancia hospitalaria promedio de un día [10], lo que significa que este tipo de cirugía es de resolución rápida. Dentro de las complicaciones, el seroma fue el que se presentó con mayor frecuencia (50%). Esta frecuencia es mayor a la presentada en estudios similares como el de Calderón W, donde la complicación por seroma tiene menos frecuencia, pero presentan otro tipo de

complicaciones como hematomas y equimosis con el 3.8% [11], que nosotros no observamos. En conjunto estas complicaciones son consideradas menores y esperables por la naturaleza y el tipo de cirugía.

Si bien, la ginecomastia es una patología benigna clínica e imagenológicamente, todas las piezas quirúrgicas fueron enviadas al laboratorio de patología, cuyo resultado concuerda con el diagnóstico clínico en el 100% de los casos reportados como hiperplasia de la glándula mamaria. Los limitados estudios de ginecomastia en el Ecuador no permiten conocer la frecuencia real de la enfermedad, por lo que es importante extender los estudios de este problema desde el primer nivel de atención, de modo que el Ecuador cuente con datos fidedignos y sobre todo para brindar el tratamiento adecuado a las personas que lo necesitan. Existen algunas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la ginecomastia, pero la exéresis abierta infraareolar tiene buenos resultados estéticos y puede llevarse a cabo en cualquier nivel de atención hospitalario. Es importante realizar una buena educación sobre el manejo post-quirúrgico, el manejo de drenajes y la colocación correcta de la faja para evitar posibles complicaciones como el seroma y hematoma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores han realizado conjuntamente y a partes iguales la argumentación y redacción del presente reporte.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

Agradecimiento

Al Hospital General Quevedo IESS.

Disponibilidad de datos

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo solicitud del autor de correspondencia.

Referencias

1. Brunicardi C, editor. Schwartz Principios de cirugía. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
2. Barros AC, Sampaio M de C. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. Sao Paulo Med J. 2012;130(3):187-97.
3. Carlson H. Approach to the patient with gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):15-21.
4. Oroz J, Pelay M, Roldán P. Ginecomastia. Tratamiento quirúrgico. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2005;28 (2):109-16.
5. Nuñez FJ, Artola E, Cancela V, Fernández C, Palacios JR. Ginecomastia. Fisiopatología y actualización de las opciones terapéuticas. Bol Pediatr 2010; 50: 263-71.
6. Braunstein G, Anawalt B. Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia. [Internet]. Holland-United States: UpToDate Uptodate.com; 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathophysiology-and-causes-of-gynecomastia>
7. Barrantes Rodríguez K. Ginecomastia: manifestaciones, etiología, abordaje diagnóstico y tratamiento. Med Leg Costa Rica [online]. 2016;33 (1):205-10. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152016000100205&script=sci_abstract&lng=es
8. Bailey SH, Guenther D, Constantine F, Rohrich RJ. Gynecomastia management: An evolution and refinement in technique at UT Southwestern Medical Center. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016;4 (6):e734.
9. Ruiz B, Raigosa M, Salvador L. Nuevo paradigma del tratamiento quirúrgico de la ginecomastia. Cir Plast Ibero-latinoam. 2013;39(2):121-7.
10. Campos C, Hurtado L, Basurto E, Zaldivar R. Cirugía de corta estancia en sábados, domingos y días festivos, experiencia en el Servicio de Cirugía General del Hospital General de México, O.D. Cir Gen. 2012;34 (2):130-3.
11. Calderón W, Cabello R, Calderón D, Olguin F, Israel G. Tratamiento quirúrgico de la región mamaria masculina prominente. Cir Plast Ibero-latinoam. 2010; 36(1):19-24.

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS (QUITO)

Normas de publicación 2019

Establecidas por el Comité Editorial de la Revista

Sobre la Revista

La Revista de la Facultad de Ciencias Médicas [Rev Fac Cien Med (Quito)] es el órgano de difusión de la producción científica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador y de con tribuciones científicas nacionales e internacionales. Mediante la publicación de artículos científicos y comunicaciones sobre aspectos clínicos, educativos, sociales, políticos y económicos relacionados con las ciencias médicas, y con la salud en general, la revista busca contribuir a una mejor práctica de la medicina, a la investigación biomédica, a la investigación epidemiológica, y al debate en ciencias de la salud.

La Rev Fac Cien Med (Quito) publica manuscritos en idioma español, inglés y portugués; tiene una periodicidad semestral, y se encuentra indexada en las bases de datos LILACS-BIREME (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal). La revista invita a profesionales y estudiantes de la salud y áreas relacionadas a presentar manuscritos y trabajos de investigación para su posible publicación.

Secciones

La Rev Fac Cien Med (Quito) consta de las siguientes secciones regulares:

Editorial: Manuscrito que aborda temas específicos de interés general y de actualidad dentro de la sociedad y en el campo de la ciencia de la salud. Corresponden a autores invitados por el Editor y Consejo Editorial. Pueden también ser redactados por cualquier miembro del Consejo Editorial.

Artículos originales de investigación: Manuscritos científicos que corresponden a investigación primaria (investigación básica, individual y poblacional), y secundaria (revisiones sistemáticas y no sistemáticas); son informes de investigación de estudios finalizados.

Educación Médica: Manuscritos correspondientes al proceso de enseñanza y formación profesional, relacionados con el sistema educativo universitario, particularmente de las Ciencias Médicas.

Opinión Médica: Manuscritos correspondientes a revisiones específicas no sistemáticas y comunicaciones cortas, sobre temas de salud de interés general. Deben contener lo más avanzado

del Estado del Arte o presentar una posición sobre un tema específico.

Reporte de Casos: Manuscritos correspondientes a reporte de casos clínicos cortos y reporte de series de casos, cuyo contenido, complejidad metodológica y alcance de resultados no justifica un documento de mayor extensión.

Cartas al Editor: Incluye opiniones a trabajos previamente publicados, puntos de debate y comunicaciones científicas puntuales.

Cuando el Comité Editorial considera pertinente y relevante, la revista también publica otras secciones no regulares como imágenes en medicina, crónicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central e Historia de la Medicina.

Estructura y normas según tipo de manuscrito

Estructura general de los manuscritos

La Rev Fac Cien Med (Quito) se adhiere a las recomendaciones de publicación del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas [<http://www.icmje.org>].

Los manuscritos deberán estar redactados íntegramente en castellano, inglés o portugués y ser enviados en Documento Microsoft Word versión 2013 en adelante con las siguientes características: escritos a una sola columna, tamaño de página A4, doble espacio, márgenes de 2.5 cm a cada lado, con números de línea continua, y con numeración consecutiva de páginas en el ángulo inferior derecho. Ninguna página debe tener características propias de un proceso de diagramación para imprenta.

Adicionalmente, tomar en consideración los siguientes elementos comunes a los distintos tipos de manuscritos en la siguiente secuencia:

1. Título.
2. Nombres de los autores.
3. Afiliación del autor o autores.
4. Autor para correspondencia.
5. Resumen estructurado.
6. Palabras clave.
7. Resumen en inglés (Abstract), o en otro idioma cuando sea necesario.
8. Palabras clave en inglés (Key words) o en otro idioma cuando necesario.
9. Introducción.
10. Métodos.
11. Resultados.
12. Discusión.
13. Conflicto de interés.
14. Contribución de los autores.
15. Financiamiento.
16. Agradecimientos (cuando sea pertinente)
17. Disponibilidad de datos y materiales.
18. Referencias.
19. Tablas, figuras y/o fotografías: acordes al tipo de artículo.

20. Material suplementario: cuando sea pertinente información adicional al documento principal (en archivo aparte).

Se solicita a los autores verificar el cumplimiento del listado anterior, antes de proceder al envío del manuscrito.

Detalles de estructura según tipo de manuscrito

Artículos Originales: Extensión de máxima de 5000 palabras sin incluir resumen y referencias. Se aceptan hasta seis tablas y cuatro figuras, salvo que se encuentre justificado un mayor número. El documento deberá ser estructurado con resumen y cuerpo de contenido. El cuerpo del manuscrito deberá incluir: introducción, métodos, resultados y discusión (formato internacional IMRD) y podrá contener títulos y subtítulos según sea pertinente en cada acápite, para facilitar la lectura.

Los estudios observacionales preferentemente deben estar acordes a las recomendaciones STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology [www.strobe-statement.org/]).

Las revisiones sistemáticas deberán seguir las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses [www.prisma-statement.org/]).

Los ensayos clínicos seguirán las recomendaciones CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials [www.consort-statement.org/]). Los ensayos clínicos ejecutados en Ecuador, obligatoriamente deben disponer de la aprobación y registro ministerial conforme normativa del Ministerio de Salud Pública. El proceso puede consultarse en la Web de la Dirección de Inteligencia de la Salud [www.salud.gob.ec/direccion-de-inteligencia-de-la-salud/]).

Educación Médica: Extensión no mayor a 5.000 palabras, excluyendo resumen y referencias. Se aceptarán hasta tres tablas y tres figuras, salvo que se justifique un mayor número de las mismas. El cuerpo del artículo podrá contener títulos y subtítulos según sea pertinente, para facilitar la lectura.

Opinión Médica: Extensión no mayor a 1500 palabras, incluyendo referencias bibliográficas. Se aceptan hasta dos tablas y una figura. El número máximo de referencias será limitado (hasta 15). El documento deberá ser estructurado con resumen y cuerpo de contenido. El cuerpo contiene los apartados, contexto, métodos, resultados y comentario. Las cartas de reportes de caso tienen los apartados, contexto, presentación del caso y comentario.

Reporte de Caso y series de casos: Extensión máxima de 3000 palabras y hasta cuatro tablas o cuatro figuras. El documento deberá ser estructurado con resumen y cuerpo de contenido. El cuerpo del manuscrito deberá tener como apartados: introducción, presentación del caso y discusión. El Comité Editorial se reserva el derecho de reducir la extensión de artículos sobre reportes de casos puntuales y publicarlos en otra sección.

Cartas al Editor: Contempla un máximo de 2000 palabras, incluyendo referencias. Se aceptará hasta una tabla y una figura. Adicionalmente se deberá informar el cargo y el título académico del autor o autores.

Detalle para elaborar apartados del artículo

1. Título: Debe ser específico, conciso y describir adecuadamente el contenido del artículo. Además, debe ser comprensible para lectores externos al campo. Debe evitarse el uso de acrónimos o abreviaturas. Limitado a 100 caracteres incluido espacios. También debe enviarse el título en inglés.

2. Nombres de los autores: Descrito en la forma en la cual la persona desea ser identificada y posteriormente reconocida durante la citación de su artículo. Se deberá utilizar alguna de las siguientes modalidades con fines de identificación en caso de publicación: Juan Castillo / Juan P. Castillo / Juan Patricio Castillo / Juan Patricio Castillo-Recalde.

3. Afiliación del autor o autores: Para cada uno deberá indicarse el lugar de trabajo principal al cual está afiliado. NO debe incluirse ningún título académico o cargo institucional.

4. Autor para correspondencia: Nombre del autor responsable de contacto y el correo electrónico.

5. Resumen: Para los artículos originales de investigación, el resumen será redactado en formato estructurado que incluye los siguientes segmentos: introducción, objetivo, métodos, resultados y conclusión. Su extensión es de máximo 250 palabras. Para los reportes de caso y series de caso, el resumen deberá tener como segmentos: introducción, presentación del caso y conclusión en una extensión de máximo 100 palabras.

En los artículos correspondientes a reportes científicos, educación médica y otros de tipo revisión, el resumen se redactará en formato narrativo simple, con un máximo de 80 palabras. Las cartas de investigación y cartas al editor no requieren de resumen.

En general, se recomienda que el resumen sea redactado en términos claros y entendibles, no deberá incluir datos no presentados en el contenido del texto, tablas, figuras, abreviaciones (si es posible), ni citas bibliográficas.

6. Palabras clave: Se podrá especificar un máximo 5 palabras o frases cortas que identifiquen adecuadamente el contenido del trabajo para su registro en bases de datos nacionales o internacionales. Se recomienda utilizar palabras claves que se encuentren enlistadas en los términos MeSH (Medical Subject Headings) [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>] o DeSC (Descriptores en Ciencias de la Salud [decs.bvs.br/E/homepagee.htm]). Para resumen en español los términos MeSH deben ser traducidos.

7. Abstract: Traducción fiel del resumen.

8. Key words: en términos MeSH o traducción DESC.

9. Introducción: Debe ofrecer el contexto adecuado para familiarizar al lector con el tema y debe incluir por lo menos a) la definición del problema que se aborda y su importancia, b) revisión de la literatura que sustente la pregunta clave, apoyada en referencias adecuadamente seleccionadas c) la justificación del estudio basada en los vacíos del conocimiento sobre el tema, y d) en forma directa o implícita, el objetivo principal del estudio, y/o la hipótesis de investigación, o los propósitos.

10. Métodos: Este apartado debe contener detalles suficientes como para que el lector comprenda y juzgue la posible validez de los resultados, así como para que otros investiga-

dores puedan reproducir el mismo trabajo. Se incluirá información sobre a) el diseño (acorde al objetivo/hipótesis de estudio) y breve descripción de lo que se hizo en el estudio, b) descripción detallada de la población estudiada (muestra, criterios de inclusión, exclusión, eliminación, consentimiento de participación, c) definición y medición de variables, d) cómo se recolectaron los datos y como se aseguró la exactitud y precisión de los mismos (estandarización), e) detalle secuencial de todos los procedimientos realizados, f) detalle del o los análisis estadísticos aplicados y los programas estadísticos utilizados incluyendo la versión, fabricante, y país de fabricación. Si el estudio realizado requiere, deberá mencionarse el manejo de muestras, equipos, pruebas de laboratorio y control de calidad. Cuando deba referirse a fármacos o productos químicos, será necesario identificar el nombre genérico, dosificación y vía de administración, y g) Consideraciones Éticas, indique que Comité de Ética aprobó el protocolo y consentimiento, como se obtuvo el consentimiento,

Para mayor detalle visite las recomendaciones STROBE, PRISMA, CONSORT, según corresponda para el tipo de investigación realizada.

11. Resultados: Este apartado deberá netamente describir los hallazgos del estudio realizado, al igual que los resultados del análisis. No deberá incluir interpretación de los resultados (estos serán detallados en la discusión). Se redactará siguiendo una exposición ordenada y secuencial de los hallazgos, en estilo narrativo con apoyo de tablas y/o figuras relevantes (para condensar la información y no duplicarla). Es fundamental presentar los datos básicos, y/o comparaciones basales de los grupos de estudio.

12. Discusión: Este apartado deberá proporcionar la interpretación de los resultados principales y no para repetir hallazgos. Además, contendrá información sobre la comparación de los hallazgos del estudio con reportes previos, interpretación de hallazgos negativos, puntos a favor y/o en contra del estudio, discusión de implicaciones para la práctica clínica, aspectos potenciales para futuras investigaciones, identificación de nuevas ideas y vacíos en el conocimiento. Deberá contener las fortalezas y limitaciones del estudio. Finalmente, en el último párrafo se condensará la (s) principal(es) conclusión (es) que debe estar acorde con los objetivos del estudio y respaldadas por los datos. Puede establecer nuevas hipótesis y/o recomendaciones respaldadas con los datos.

13. Conflicto de interés: Los conflictos de interés existen cuando el juicio profesional respecto a un interés primario (tales como los pacientes o la validez de una investigación) puede estar influenciado por un segundo interés (tales como apoyos financieros o rivalidad personal). Estos conflictos pueden alcanzar a los autores de un artículo cuando tienen intereses que pueden influenciar (probablemente de forma inconsciente) en la interpretación que dan a sus hallazgos o a los resultados de otros colegas.

Los autores deben declarar sobre cualquier tipo de conflictos de interés con el artículo, y/o la investigación realizada.

14. Contribución de los autores: Describa la contribución de cada autor (iniciales del autor) en el estudio: concepción y desarrollo del protocolo, ejecución del estudio, colaboración con reactivos o materiales esenciales para la investigación, análisis de datos, contribuciones importantes para la escritura del artículo, participación en la versión final del manuscrito. Cuando hay un solo autor establecer que el único autor es responsable de todos los segmentos del manuscrito.

Para mayor información consulte el siguiente sitio:

<https://journals.plos.org/plosone/s/authorship#loc-author-contributions>

15. Financiamiento: Mencionar las instituciones, programas, becas o subvenciones, que de forma directa o indirecta apoyaron financieramente al estudio o trabajo realizado. En ausencia de estas fuentes, deberán declarar si el trabajo se realizó con fondos propios del o los autores.

16. Agradecimientos: Se mencionará a personas, centros o entidades que colaboraron en la realización y ejecución del estudio y/o preparación del manuscrito, pero que su grado de participación no implica una autoría.

17. Disponibilidad de datos: Se refiere a que todos los autores deberán aceptar que los datos van a estar disponibles para otros investigadores bajo petición directa al autor corresponsal.

18. Referencias: Todas las referencias deben seguir el Estilo Vancouver. Se presentarán, según el orden de aparición en el texto, empleando una numeración consecutiva. En el texto, la numeración de las distintas referencias debe presentarse entre corchetes. Los nombres de las revistas deberán abreviarse conforme el Index Medicus. No se acepta el empleo de referencias tales como “observaciones no publicadas” y “comunicación personal”, pero éstas pueden mencionarse entre paréntesis dentro del texto. Se prohíbe las referencias a pie de página.

Un detalle ampliado sobre la forma de citación de los distintos tipos de referencias, puede ser consultada en la siguiente dirección electrónica: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

En resumen, el formato para las referencias más comunes es el siguiente (Traducido desde National Library of Medicine (NLM)):

Artículos en revistas

Citación estándar: Liste todos los autores si son hasta seis. Si hay más de seis autores, liste los primeros seis, seguido de et al. (Nota: NLM ahora lista todos los autores):

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

Organización como autor: Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002; 40:679-86.

Artículo sin autor: 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325(7357):184.

Volumen con suplemento: Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with

sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Libro y capítulos de libro

Autor(es) del libro: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Autor (es) de un capítulo en determinado libro: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002: 93-113.

Editor(es), compilador(es) como autor: Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002

Otras fuentes

Tesis: Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a tele-phone survey of Hispanic Americans [thesis]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

CD-ROM: Anderson SC, Paulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lip-pincott Williams &Wilkins; 2002.

Artículo de revista publicada en Internet: Autores del artículo (6 autores máximo, et al). Título del artículo. Abreviatura de la revista [Internet]. Año [fecha de consulta]; Volumen(número):páginas. Disponible en: URL del artículo

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Web site: Cancer-Pain.org [homepage on internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; C2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

19. Tablas y Figuras Deben ser adjuntados al final del documento. Durante la edición del artículo se les colocará en el cuerpo del manuscrito.

Tablas: Las tablas deben ser autoexplicativas y enumeradas de forma ascendente a medida que aparezcan en el manuscrito. Cada tabla debe incluir título (de aproximadamente 10 palabras en la parte superior) y numeración consecutiva (e.j. Tabla 1., Tabla 2.), y ser mencionada dentro del cuerpo del artículo para guiar adecuadamente al lector. Si se incluye abreviaturas, su significado debe detallarse al pie de tabla. Llamados para explicaciones al pie de tabla se hará con letras (a, b, c, d, y más) supra índice. Los números decimales se separan con puntos. Un solo decimal de preferencia. Las tablas deben ser realizadas en el programa Microsoft Word con la aplicación insertar tabla. Toda tabla deberá tener tres líneas horizontales, dos en la parte superior que delimitan los subtítulos de las columnas y una línea en la parte inferior que indica el final de la tabla.

Figuras: Se considera como figura a cualquier material de ilustración ya sean diagramas y/o fotografías. Cada figura deberá ser auto explicativa y tener su título (de aproximadamente

10 palabras, ubicado en la parte inferior) y numeración consecutiva (e.j. Figura 1., Figura 2.), y ser mencionadas dentro del cuerpo del artículo. Sólo cuando sea necesario, al título podrá seguirle una leyenda con la explicación breve del contenido y/o el detalle de abreviaturas o marcas utilizadas.

Las figuras deben ser de alta calidad, enviadas en archivos separados tipo PDF, PNG o TIFF, sin leyendas dentro del gráfico. Las leyendas deben ir en el texto. En figuras con ejes, debe asegurarse que los ejes tengan la explicación correspondiente incluyendo unidades de tamaño adecuado para que sean legibles.

Las fotografías de pacientes no tendrán la identificación de la persona y deberán presentarse con una declaración de los autores indicando que se obtuvo el consentimiento del paciente para la publicación de la misma. Deberán contener una marca interna señalando el detalle que interesa exponer al lector. Las fotografías se entregarán en formato “JPG” con una resolución de píxeles adecuada (mayor a 600x600). Para la publicación impresa de ilustraciones a color, la revista podría realizar previamente un acuerdo económico con los autores de ser necesario.

Si en un manuscrito se utilizan ilustraciones o tablas procedentes de otra publicación, los autores deberán poseer la correspondiente autorización y adjuntarla al manuscrito enviado.

Envío de los manuscritos

La recepción de manuscritos es permanente durante todo el año. La revista solicita el envío de manuscritos en archivo.doc (Word) por correo electrónico a fcm.revista@uce.edu.ec

El manuscrito debe presentarse escrito a un solo cuerpo y sin componentes propios de un proceso de diagramación. Además, deberá acompañarse de una carta de presentación en la que el autor solicite la revisión del artículo para su publicación, con indicación expresa de no haber sido publicado o enviado simultáneamente a otra revista biomédica.

La Rev Fac Cien Med (Quito) no acepta manuscritos que han sido previamente publicados por otros medios a fin de evitar las “publicaciones duplicadas” Sin embargo, acepta algunos artículos que solamente han sido publicados de forma parcial como “resúmenes” o han sido presentados parcialmente como comunicaciones orales y/o póster en eventos científicos. En estos últimos casos, los autores deben informar a la Rev Fac Cien Med (Quito) sobre las publicaciones y/o comunicaciones parciales efectuadas.

Proceso de revisión por pares

Luego de la recepción del manuscrito, el autor principal recibirá una constancia de presentación del documento en formato.pdf, en la cual constará el registro asignado, necesario para el seguimiento y atención de cualquier consulta relacionada con el documento.

Un manuscrito “presentado” a la revista no implica necesariamente su aceptación para su ulterior publicación. El proceso de evaluación involucra dos momentos: la revisión primaria por el/los editores de manuscritos de la Revista y posteriormente por el/los revisores o referís externos. La identidad de los profesionales que participan en la revisión por pares se considera absolutamente confidencial. El tiempo promedio para entregar a los autores las decisiones derivadas del proceso de revisión primaria es de aproximadamente 45 días. Las resoluciones de la revisión

secundaria podrían tomar un tiempo similar. El autor será oportunamente informado vía correo electrónico sobre el estado de su manuscrito.

Hasta finalizar el proceso de evaluación, el manuscrito no debe ser presentado a otra revista científica. No obstante, durante el proceso de revisión se puede presentar al Director y/o al Editor Ejecutivo un pedido escrito y firmado por todos los autores solicitando el retiro definitivo del manuscrito.

Un manuscrito calificado como “sujeto a cambios”, implica que para su aceptación definitiva, el autor o los autores deberán realizar enmiendas conforme a sugerencias y/o recomendaciones realizadas por los editores/ revisores. El plazo máximo fijado para efectuar y presentar las correcciones es de 30 días, momento a partir del cual, una falta de respuesta del autor o los autores conducirá a que el manuscrito sea declarado como “no aceptado” y retirado del proceso de evaluación. El manuscrito con calificación de “no aceptado”, puede reiniciar el proceso de aprobación en la Rev Fac Cien Med (Quito), siempre y cuando se optimice su contenido y se corrijan las deficiencias observadas.

La Rev Fac Cien Med (Quito) y su Comité Editorial (Director, Editor Ejecutivo y miembros del Comité) se reserva el derecho de NO aceptar los artículos que se juzguen inapropiados, tanto durante el proceso de revisión primaria, como a partir de las observaciones y recomendaciones emitidas por el consejo editorial (referís externos).

El manuscrito calificado definitivamente como “aceptado” se considera válido para su publicación, y podrá iniciar el proceso de edición e imprenta. Cada manuscrito aceptado será tratado directamente por el personal de la revista (editores y diagramadores), los cuales podrán introducir modificaciones de estilo y de formato, así como modificar y/o acortar los textos cuando se considere pertinente, respetando los aspectos principales y más relevantes del documento original.

Proceso de publicación de los manuscritos

Una vez que el artículo sea aprobado para publicación, el autor principal recibirá vía correo electrónico la versión del manuscrito para revisión detallada previo al envío a la imprenta. En un plazo máximo de ocho días, el autor informará sobre posibles correcciones necesarias. En medida de lo posible, se procurará una segunda revisión correspondiente a la prueba de imprenta definitiva.

La fecha de publicación, así como el volumen y número de la revista, se encuentran sujetos a la cantidad de manuscritos recibidos y las prioridades marcadas por el Comité Editorial. Los artículos aceptados y publicados posteriormente también serán colocados en la página web para descarga gratuita. Cada autor recibirá dos ejemplares impresos de la revista en la cual consta su trabajo publicado. En caso de desear un mayor número de separatas, deberá utilizar la versión electrónica (formato PDF para Acrobat) del artículo.

La Rev Fac Cien Med (Quito) no se responsabiliza de las afirmaciones realizadas por los autores en sus manuscritos.

Derechos patrimoniales de propiedad intelectual

Desde el momento de aceptación, el manuscrito se considera propiedad de la Rev Fac Cien Med (Quito), y no puede ser publicado en otra revista biomédica, sin el permiso explícito de la Rev Fac Cien Med (Quito). Los derechos de autoría permanecen con los autores del manuscrito.

Además, los manuscritos poseen una licencia

CREATIVE COMMONS:

Artículo con licencia Creative Commons 4.0 Internacional para Reconocimiento, No comercial, Sin obras derivadas.



La detección de cualquier tipo de plagio parcial o total de los manuscritos, podrá dar lugar a las acciones legales pertinentes. Los autores de manuscritos publicados, podrán colocar la versión PDF de su artículo, en las páginas web personal o institucional, debiendo en todo momento conservar los detalles de mención a la Rev Fac Cien Med (Quito) y la citación correcta del artículo.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)

Creada en 1932 - ISSN 2588-0691
Año 2019. Volumen 44 - Número 2



LILACS - BIREME
"Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias
de la Salud, Centro Latinoamericano y del Caribe de
Información en Ciencias de la Salud
LATINDEX