

# ACTA MÉDICA ORREGUIANA HAMPI RUNA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

VOLUMEN 12 NÚMERO 2

JULIO - DICIEMBRE, 2012



TRUJILLO, PERÚ



# **UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEÑOR ORREGO**

## **AUTORIDADES UNIVERSITARIAS**

### **Rector**

Dr. Víctor Raúl Lozano Ibáñez

### **Vicerrector Académico**

Dr. Luis Antonio Cerna Bazán

### **Vicerrector de Investigación**

Arq. Dr. Julio Chang Lam

## **CONSEJO DE FACULTAD DE MEDICINA**

### **Decano**

Dr. César Francisco Llerena Vásquez

### **Miembros Docentes**

MC. Víctor Mariños Llanos

*(Secretario Académico)*

Dr. Pablo Albuquerque Fernández

Dr. Wálter Olórtegui Acosta

Dr. Juan Namoc Medina

Dr. William Ynguill Amaya

Dr. Ramel Ulloa Deza

### **Tercio Estudiantil**

Srta. Claudia Cabrera Benites

Srta. Zully Rodríguez Castro

Sr. Nilo Mercado Guevara

### **Director de la Escuela de Medicina Humana**

Dr. Pablo Albuquerque Fernández

### **Coordinador de la Escuela de Estomatología**

Mg. CD. Esp. Oscar Martín del Castillo Huertas

### **Director de la Escuela de Psicología**

Dr. Manuel Vera Vilchez

### **Director de Postgrado en Medicina Humana**

Dr. Ramel Ulloa Deza

# ACTA MÉDICA ORREGUIANA HAMPI RUNA

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego

Volumen 12, Número 2

Julio - Diciembre, 2012

ISSN: 1818-541X

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2006-1029

## TÍTULO ABREVIADO

Acta Méd. Orreguiana Hampi Runa

## DIRECTOR

Juan Alberto Díaz Plasencia

## EDITOR

Saniel Lozano Alvarado

## COMISIÓN EDITORIAL

Emiliano Paico Vílchez  
Alejandro León Quiroz  
Víctor Peralta Chávez  
Edgar Fermín Yan Quiroz  
Carmen Leiva Becerra

## APOYO LOGÍSTICO

Ethel Gonzales Cabeza

## DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Sylvia Jackeline Ulloa Vásquez

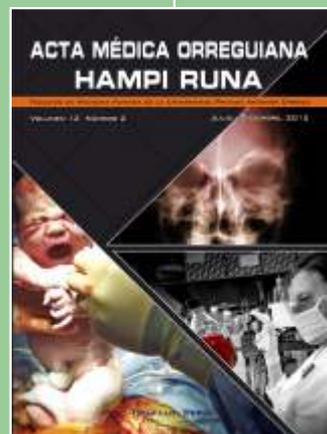
## DIRECCIÓN

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA  
UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
Av. América Sur N° 3145, Trujillo, Perú,  
Telefax 044-604491.

- ▶ La revista acoge, difunde y promueve los trabajos de investigación científica, tanto de autores de la Facultad de Medicina de la UPAO, como de otras dependencias y organizaciones académicas. También incluye colaboraciones educativas y culturales, especialmente relacionadas con el área respectiva.
- ▶ Publicación semestral de distribución gratuita.

### © Derechos Reservados

- ▶ El contenido de cada artículo es de responsabilidad exclusiva de su autor o autores y no compromete la opinión de la revista.



ACTA MÉDICA ORREGUIANA HAMPI RUNA

**Revista indexada en el LATINDEX**  
Sistema Regional de Información en Línea  
para Revistas Científicas de América Latina,  
el Caribe, España y Portugal - Folio: 13962.

<b>Editorial</b> .....	<b>105</b>
<b>Artículos originales</b>	
● <b>Factores de riesgo gestacionales y del recién nacido asociados a cardiopatías congénitas acianóticas. Trujillo, 2011</b> Gestational risk factors and newborn associated acyanotic congenital heart defects. Trujillo, 2011 <i>Andrea Luciana Espino Orbegoso, Jorge Tapia Zerpa, Edgar Fermín Yan Quiroz</i> .....	<b>107</b>
● <b>Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos</b> Diagnostic validity of the scale of Alvarado in early diagnosis of appendicitis in adults <i>Joselyne Pamela Lecca Castillo, Jorge Pomatanta Plasencia, Edgar Fermín Yan - Quiroz, Vanessa Karina Montalvo Jara</i> .....	<b>121</b>
● <b>Niveles de proteinuria de preeclámpticas y su asociación con el desarrollo de complicaciones neonatales</b> Proteinuria levels of preeclamptic and its association with development of neonatal complications <i>Walter David Abramonte Tene, Francisca Elena Zavaleta Gutiérrez</i> .....	<b>133</b>
● <b>Validez de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana</b> Validity of C-reactive protein in the diagnosis of early neonatal sepsis <i>Candy Natalí Vences Rosales, Juan Carlos Ramírez Larriviery, Edgar Fermín Yan - Quiroz</i> .....	<b>149</b>
● <b>Estreñimiento con y sin incontinencia fecal en adolescentes con sobrepeso-obesidad comparados con eutróficos</b> Constipation with and without fecal incontinence in adolescents with overweight - obesity compared with eutrophic <i>José Luis Guevara Arrascue, Pablo Albuquerque Fernández, Carlos Enrique Laban Villanueva</i> .....	<b>167</b>
● <b>Índice leucoglicémico como indicador pronóstico de mortalidad por eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus</b> Leucoglycemic index as a prognostic indicator of mortality for cardiovascular events in patients with diabetes mellitus <i>Giselle Dálila Sánchez Silva, David Sevilla Rodríguez, Yessica Anais Pérez Pérez, Clariza Infante Fernández</i> .....	<b>179</b>
● <b>Efecto inhibitorio in vitro del aceite esencial de <i>Shinus molle</i> L. "molle" sobre <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175</b> In vitro inhibitory effect of essential oil of <i>Shinus molle</i> L. "molle" on <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 <i>Italo Wilfredo Cedamano Gutiérrez, Elva Manuela Mejía Delgado</i> .....	<b>191</b>
<b>Instrucciones para los autores</b> .....	<b>197</b>

En pocas carreras profesionales como en Medicina Humana la investigación es quehacer primordial de la docencia, muchas veces en estimulante compañía de los estudiantes quienes, de esta manera, trascienden con creces, su rol receptivo para integrarse a una actividad de continuos descubrimientos en la construcción, descubrimiento, innovación y actualización del conocimiento.

Todo ello implica que la tarea académica desborda el ámbito tradicional del aula convencional, para proyectarse a los laboratorios, centros de atención, hospitales y la propia comunidad humana y social, en procura de explorar, analizar y encontrar sentido a innumerables y permanentes inquietudes, interrogantes y problemas que arraigan y tensan las preocupaciones de científicos e investigadores, guiados por el afán de encontrar respuesta a las problemas humanos y sociales de diverso tipo y carácter.

Tal situación es particularmente crítica y decisiva en el área médica, lo cual explica por qué las investigaciones requieren de la integración e interacción de esfuerzos y propuestas sostenidas por el aporte de diversas experiencias, recursos, concepciones e iniciativas orientadas al logro de resultados beneficiosos para todos, en la perspectiva del bien común.

En el reconocimiento de esta situación ubicamos la presente edición, que consolida el recorrido de una ya respetable trayectoria abonada por sucesivos números, que se orientan al reconocimiento de una tradición científica y médica de meritorios logros.

Según lo expuesto, el presente número integra los aportes preferentemente de docentes investigadores, quienes, con su dedicación, otorgan un valor agregado y superior a su actividad cotidiana, la misma que la enriquecen en varios casos con la participación de los propios estudiantes, al mismo tiempo que se interrelacionan con el trabajo conjunto de investigadores de distinta procedencia y pertenencia laboral o profesional, hecho que contribuye al mejoramiento y reconocimiento de nuestras páginas.

Al entregar este nuevo número a la comunidad científica, especialmente médica, agradecemos a los autores por sus artículos, al mismo tiempo que invocamos a los docentes e investigadores para que prosigan, intensifiquen, o se incorporen a la enriquecedora tarea de la investigación científica, en la perspectiva de lograr la consolidación y reconocimiento no solo de nuestra revista, sino de toda la Facultad de Medicina Humana y, por tanto, de la institución universitaria.

Saniel E. Lozano Alvarado  
EDITOR



## Factores de riesgo gestacionales y del recién nacido asociados a cardiopatías congénitas acianóticas. Trujillo, 2011\*

Gestational risk factors and newborn associated acyanotic congenital heart defects. Trujillo, 2011

Andrea Luciana Espino Orbegoso<sup>1</sup>, Jorge Tapia Zerpa<sup>2</sup>,  
Edgar Fermín Yan Quiroz<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar los principales factores riesgo gestacionales y del recién nacido asociados al desarrollo de cardiopatías congénitas acianóticas.

**Material y método.** Estudio de casos y controles que analizó datos de 180 pacientes gestantes y recién nacidos menores de 48 horas de vida que fueron atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el período enero 2002 - diciembre 2011. Los pacientes fueron agrupados en a) Casos (n=90) pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita acianótica y b) Controles (n=90) pacientes referidos como sanos.

**Resultados.** El 25,56% (n=23) del total de pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita acianótica corresponden a comunicación interventricular (CIV), siendo ésta la cardiopatía que se encontró con mayor frecuencia en la población de estudio. Entre los factores de riesgo con asociación causal de cardiopatía congénita acianótica se encuentra la diabetes mellitus materna con un 14,4% (n=13) de frecuencia de aparición en los casos materna (OR. 7,506, I.C.95%: 0,904 - 62,317, p=0,022), así como antecedente materno de exposición terapéutica a drogas de riesgo observado en 25,6% (n=23) (OR: 5,836; I.C.95%: 2,107 - 16,164). Se determina que no existe asociación causal para el desarrollo de la cardiopatía congénita acianótica con los antecedentes familiares de cardiopatía congénita acianótica, la exposición no terapéutica a drogas contraindicadas durante la gestación, la edad gestacional ni el peso al nacer.

**Conclusiones.** La diabetes gestacional y el antecedente de exposición materna terapéutica a drogas incluidas por la FDA como categoría de riesgo, constituyeron factores de riesgo para presentar cardiopatía congénita acianótica.

**Palabras clave:** Cardiopatía congénita acianótica. Factores de riesgo. Recién nacido.

\* Recibido: 15 de mayo del 2012; aprobado: 15 de octubre del 2012.

1 Médico cirujano. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

2 Médico asistente del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo - MINSAL - La Libertad. Profesor auxiliar de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

3 Médico cirujano. Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo. Diplomado en Investigación Científica Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

## ABSTRACT

**Objective.** To determine the main risk factors gestational and neonatal associated to development of acyanotic congenital heart defects.

**Materials and methods.** Case-control study, retrospective and observational study. Analyzed data from 180 pregnant patients and infants less than 48 hours of age who were seen at Belen Hospital in Trujillo during the period January 2002 - December 2011. Patients were grouped into a) Cases (n=90) patients with acyanotic congenital heart disease b) Controls (n=90) patients reported as healthy.

**Results.** The 25,56% (n=23) of all patients with acyanotic congenital heart disease relate to ventricular septal defect (VSD), which is the heart that was found most frequently in the study population. Among the risk factors and causal association of congenital heart disease is acyanotic maternal diabetes mellitus 14,4% (n=13) of frequency in cases and maternal history of drug therapeutic exposure to risk observed in 25,6% (n=23). It is determined that no causal association exists for the development of acyanotic congenital heart disease family history of acyanotic congenital heart disease, non-therapeutic exposure to drugs contraindicated during pregnancy, gestational age and birth weight.

**Conclusions.** Gestational diabetes and maternal exposure history including therapeutic drugs by the FDA as risk category, were risk factors for presenting acyanotic congenital heart disease.

**Key words:** Acyanotic congenital heart disease. Risk factors. Newborn.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas son la primera causa de mortalidad en el periodo neonatal precoz (40%) y la segunda de mortalidad infantil (32%). Entre el 3% y el 4% de los recién nacidos presentan una malformación importante al nacer, siendo las más frecuentes las cardiopatías congénitas. Éstas representan entre el 0,5% y el 1% de las malformaciones. Se dice que se produce cardiopatía congénita en 8 de cada 1000 nacidos vivos aproximadamente.<sup>1</sup>

Se define como cardiopatía congénita (CC) una malformación anatómica del corazón y sus vasos que ocurre rápidamente en la vida embrionaria desde el día 17 hasta la decimosegunda semana de la vida fetal.<sup>2</sup>

Del total de las cardiopatías congénitas, el 85% en promedio se pueden agrupar en 10 tipos específicos (con ligeras variaciones según los diferentes estudios). Estos tipos son comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, estenosis pulmonar valvular, estenosis aórtica, coartación de la aorta, tetralogía de Fallot, canal auriculoventricular completo, transposición de los grandes vasos y ventrículo izquierdo hipoplásico.<sup>3</sup> Las seis primeras corresponden a las de tipo acianótico y las restantes a las cianóticas. Además deben mencionarse dentro de las cardiopatías congénitas cianóticas menos frecuentes al tronco arterioso común, la atresia tricuspídea y la doble salida del ventrículo derecho.<sup>4</sup>

La distribución porcentual de las distintas malformaciones cardíacas varía según las distintas series y época de estudio. En general, la más frecuente es la comunicación interventricular (CIV), que en algunas series supera el 60%, seguida por la comunicación interauricular (CIA), estenosis pulmonar, persistencia del conducto arterioso, coartación de la aorta, defectos del septo auriculoventricular, tetralogía de Fallot, estenosis aórtica y trasposición de grandes vasos.<sup>5</sup>

Los defectos o comunicaciones interventriculares (CIV) septales pueden ocurrir como una anomalía aislada o en conjunto con otras malformaciones cardíacas y/o enfermedades genéticas. El cierre incompleto del agujero interventricular se debe a la falta de desarrollo de la porción membranosa del tabique interventricular; también es consecuencia de la falta de crecimiento de tejido subendocárdico desde el lado derecho del cojinete endocárdico y de fusión con el tabique aortopulmonar y la parte muscular del tabique interventricular.<sup>6</sup>

Muchas CIV de tamaño pequeño se cierran espontáneamente con mayor frecuencia durante el primer año de vida; en el resto de casos el defecto permanece durante la infancia hasta la edad adulta. Los defectos de gran tamaño generan una derivación importante de sangre de izquierda a derecha. Si este defecto no se corrige anatómicamente provoca un flujo sanguíneo pulmonar excesivo e hipertensión pulmonar, que originan disnea e insuficiencia cardíaca temprana.<sup>7</sup>

La prevalencia de las cardiopatías congénitas acianóticas es mayor en los neonatos que en niños de mayor edad, debido a que en estos últimos se aprecia el cierre espontáneo de este defecto, observándose una tasa de cierre de 50 - 75%.<sup>8</sup> Pese a ello desde hace unos 10 años la tasa global de enfermedad cardíaca congénita parece ir en aumento.<sup>8-11</sup> Hay consenso en que dicho aumento podría ser debido a una mejora en la detección diagnóstica de esta malformación, en particular utilizando el Doppler color flujo.<sup>9-11</sup>

La causa de la mayoría de las malformaciones congénitas es multifactorial, siendo consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales. Las malformaciones congénitas de origen genético pueden seguir las leyes mendelianas, siendo autosómicas recesivas o ligadas al sexo; las de origen ambiental pueden deberse a infección materna, exposición a radiación o administración de químicos durante el embarazo y en un 60-69% se desconoce su etiología.<sup>12,13</sup>

Son pocas las series que determinan o asocian de manera clara los factores de riesgo asociado con cardiopatías congénitas, más aún si se trata de analizar un componente específico que es el defecto interventricular.<sup>5,10-13</sup> Algunas series<sup>14-16</sup> refieren que el 2-4% de las cardiopatías congénitas se asocian a situaciones ambientales o maternas adversas o influencia teratogénica, como la diabetes mellitus en la gestación, la fenilcetonuria, lupus eritematoso, rubéola congénita y fármacos como el litio, etanol, talidomida y anticonvulsivantes, anfetaminas. Refieren también que en el 25% de los pacientes con cardiopatías congénitas es posible identificar malformaciones no cardíacas que constituyen síndromes reconocidos.

Alonso et al<sup>15</sup>, en un estudio analítico de tipo, casos y controles realizado en niños con diagnóstico de cardiopatía congénita nacidos en el período 2000-2003, encuentra que los hijos de madres consumidoras de tabaco antes y durante la gestación tienen riesgo de anomalías 2 a 3 veces superior que los hijos de madres no fumadoras, reportándose dentro de las malformaciones: labio leporino, paladar hendido, malformaciones cardiovasculares y urogenitales.

Algunos trabajos tratan de identificar ciertos factores de riesgo asociados a defectos cardíacos congénitos.<sup>8,17-20</sup> Tikkanen y Heinonen<sup>17</sup>, en un estudio de casos (n=150) y controles (n=756), evaluaron el posible efecto de los factores ambientales durante el embarazo sobre la ocurrencia de cardiopatías congénitas. El consumo materno de alcohol durante el primer trimestre del embarazo es más común entre las madres de los bebés con defecto del tabique interventricular (47,0%), que entre

los de los controles (38,0%,  $p < 0,05$ ). La exposición a solventes orgánicos mostró en el análisis de regresión logística una tasa ajustada de probabilidades relativas de 1,8 (intervalo de confianza 95%: 1,0 - 3,4). El riesgo de esta afección no se asoció con ninguno de los hábitos de la madre supervisada, por ejemplo, fumar, tomar café, té, cola, o el consumo de ácido acetilsalicílico o diazepam.

Sands et al<sup>8</sup> evaluaron una serie de 3 971 historias clínicas de recién nacidos, encontrando defectos del tabique interventricular en el 4,36% (n=173) del total de la serie. Estos autores compararon a pacientes con este defecto con aquellos recién nacidos sanos y hallaron que la edad materna no mostró diferencias entre los dos grupos, aunque en este estudio el género femenino del neonato se asoció con un mayor riesgo de defectos en comparación con un grupo control ( $p=0,004$ ). Dichas observaciones llevaron a los autores a plantear que deben existir factores genéticos involucrados en la etiología.

A nivel latinoamericano, Baltaxe<sup>18</sup> en Colombia realizó un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó 44 985 neonatos nacidos entre junio 1 de 2001 y abril 30 de 2005 en once hospitales de Colombia. Los resultados de que la edad materna  $\geq 40$  años (RR: 3,09; I.C.95%: 1,23 - 7,73), la edad paterna  $\geq 30$  años (OR: 3,98; I.C.95%: 1,69 - 9,36), la edad gestacional menor de 37 semanas [(OR: 2; I.C.95%: 1,17 - 3,43) y (RR: 3,92; I.C.95%: 1,56 - 9,98)], peso al nacer  $\leq 3000$  gramos [(OR: 2,03; I.C.95%: 1,14 - 3,59) y (RR: 2,49; I.C.95%: 1,14 - 5,44)] y la paridad  $\geq 3$  [(OR: 2,11; I.C.95%: 1,24 - 3,57) y (OR: 3,46; I.C.95%: 1,51 - 7,92)] constituyen factores de riesgo asociados a cardiopatía congénita.

Nazer et al<sup>19</sup> realizaron una búsqueda en la base de datos de la Asociación de Estudios de Malformaciones Congénitas en América Latina y en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre enero de 1998 y junio de 2004. Al comparar el porcentaje de recién nacidos malformados entre madres con diabetes gestacional o con diabetes mellitus, se comprobó que no existía diferencia significativa entre ellas ( $\chi^2=0,47$ ;  $p=0,49$ ). Sin embargo, se encontró que los recién nacidos de este grupo especial de gestantes presenta una mayor frecuencia de cardiopatías congénitas (17,4%). Dichos autores concluyen que este resultado no significativo podría deberse a que es más probable que aquellas mujeres que presentaron diabetes gestacional y diabetes en el postparto inmediato, hayan tenido una diabetes tipo 2 pregestacional no reconocida y, por lo tanto, presentan el mismo riesgo de anomalías congénitas que las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 2 establecidas.

Jenkis et al<sup>20</sup> realizan un metaanálisis que señala que uno de los descubrimientos recientes más importantes es la posibilidad de que la ingesta periconcepcional de suplementos vitamínicos que contienen ácido fólico puede reducir el riesgo de defectos cardiacos congénitos, similar a la reducción de riesgo conocido para el tubo neural. Este hallazgo fue identificado por primera vez después de un análisis de los datos de un ensayo aleatorizado en Hungría, que concluye que el uso de multivitaminas con ácido fólico se asocia a una reducción global del 60% del riesgo de presentar defectos congénitos del corazón (RR, 0,42; I.C.95%: 0,19 a 0,98) y una reducción de 25% en el riesgo en un estudio poblacional de casos y controles realizado en Atlanta (OR: 0,76; IC 95%: 0,60 a 0,97). De tal manera que se deduce que la ausencia de ingesta de multivitaminas o ácido fólico contribuye a la aparición de cardiopatías congénitas.

Considerando la importancia de las cardiopatías congénitas como causa de muerte en el período perinatal, la identificación correcta y oportuna de los factores de riesgo permitirá reducir la incidencia y la morbi-mortalidad perinatal de los recién nacidos con esta patología.

## PROBLEMA

¿Cuáles son los principales factores de riesgo gestacionales y del recién nacido asociados a cardiopatía congénita acianótica atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período enero 2002 - diciembre 2011?

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS ALTERNA

La diabetes mellitus, los antecedentes familiares de cardiopatía congénita, la exposición terapéutica materna a drogas clasificadas por la FDA como categoría de riesgo, la exposición no terapéutica materna a drogas contraindicadas en la gestación, la edad gestacional y el peso al nacer, constituyen factores de riesgo para presentar cardiopatía congénita acianótica.

### HIPÓTESIS NULA

La diabetes mellitus, los antecedentes familiares de cardiopatía congénita, la exposición terapéutica materna a drogas clasificadas por la FDA como categoría de riesgo, la exposición no terapéutica materna a drogas contraindicadas en la gestación, la edad gestacional y el peso al nacer, no constituyen factores de riesgo para presentar cardiopatía congénita acianótica.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar los principales factores de riesgo gestacionales y del recién nacido asociados al desarrollo de cardiopatías congénitas acianóticas atendidos en el Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo durante el período enero 2002 - diciembre 2011.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la presencia de diabetes mellitus como factor de riesgo asociado a cardiopatía congénita acianótica.
2. Determinar la proporción de presentación de cardiopatías congénitas acianóticas en pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía congénita acianótica durante el periodo de estudio.
3. Relacionar el antecedente de exposición terapéutica materna a drogas clasificadas de riesgo por la FDA y su asociación a cardiopatías congénitas acianóticas.
4. Determinar el antecedente de exposición no terapéutica materna a drogas contraindicadas en la gestación como factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas acianóticas.
5. Determinar la proporción de presentación de cardiopatías congénitas acianóticas asociada a edad gestacional durante el periodo de estudio.
6. Determinar el peso del recién nacido como factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas acianóticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

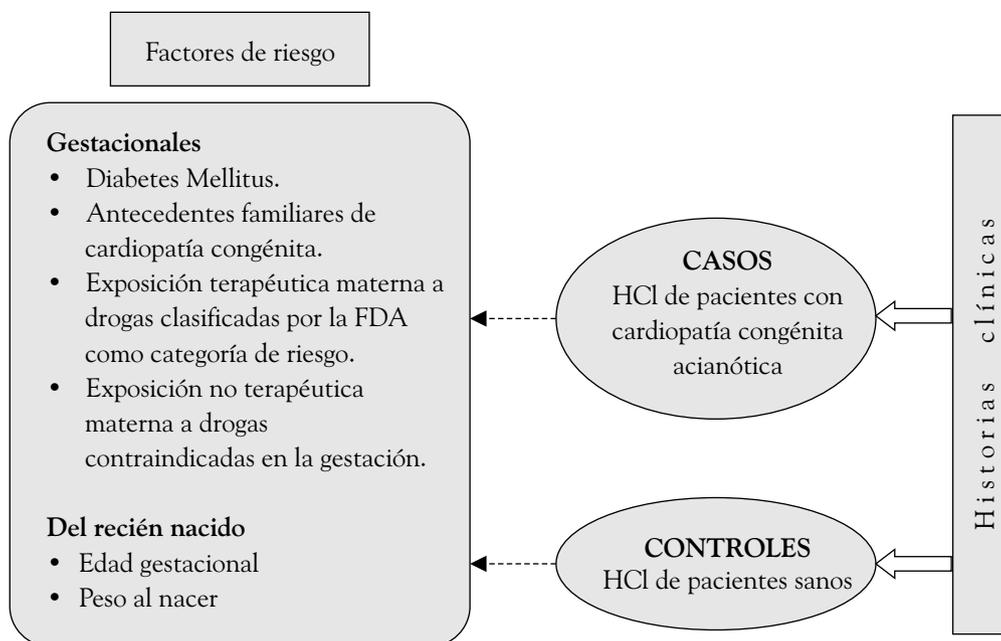
El presente estudio de casos y controles, retrospectivo y observacional, analizó la información de 180 gestantes y recién nacidos menores de 48 horas de vida atendidos en el Hospital Belén de Trujillo entre los años 2002 al 2011. Los pacientes fueron agrupados en a) Casos (n=90) pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita acianótica y b) Controles (n=90) pacientes referidos como sanos.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Ver gráfico en la siguiente página, donde:

G1: O1 O2 O3 ... O6

G1: O1 O2 O3 ... O6



**G1:** Pacientes neonatos con cardiopatía congénita acianótica.

**G2:** Pacientes neonatos sanos.

**O1:** Diabetes mellitus.

**O2:** Antecedentes familiares de cardiopatía.

•  
•  
•

**O6:** Peso del recién nacido al nacer.

## SELECCIÓN DE PACIENTES

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Casos:** Toda historia clínica de recién nacido, con diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatía congénita acianótica, del Hospital Belén de Trujillo o referidos dentro de las primeras 48 horas de vida extrauterina, durante el período de estudio.
- **Controles:** Toda historia clínica de recién nacido sano, nacido en el Hospital Belén de Trujillo o referidos dentro de las primeras 48 horas de vida extrauterina, durante el período de estudio.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyeron del estudio aquellas historias clínicas de recién nacidos en las que no se especifique claramente el diagnóstico de cardiopatía congénita acianótica, según definición.
- Historias clínicas de recién nacidos con malformación cardíaca referidos de otro hospital o

centro de salud después de las 48 horas de vida extrauterina.

- Recién nacidos cuya muerte ocurrió antes de su expulsión o extracción de la madre, independientemente de su edad gestacional.
- Historias clínicas maternas que no cuenten con la información mínima requerida.

## TAMAÑO MUESTRAL

Se empleó la fórmula de dos proporciones poblacionales:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 p(1-p)(r+1)}{(d)^2 (r)}$$

Donde:

**n** = Sujetos necesarios en cada una de las muestras.

**Z $\alpha$**  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado. En este caso 1,96-

**Z $\beta$**  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado. En este caso 0,84.

**r** = Relación entre el grupo caso y el grupo control. Relación 1:1.

**p1** = Proporción de neonatos con diagnóstico de recién nacido sano. Luego de revisar las historias clínicas de los recién nacidos del Departamento de Neonatología del Hospital de Belén, se encontró que este porcentaje es del 64,35% (0,6435) durante un año de estudio.

**p2** = Proporción de neonatos que presentan cardiopatía congénita acianótica. Esta fue de 1% (0,01) basándose en la literatura.<sup>1</sup>

$p$  = Se calcula de la siguiente manera:

$$p = \frac{p2+p1(r)}{(r)+1}$$

$$p = \frac{0.01+0.6435(1)}{(1)+1}$$

$$p = \frac{0.6535}{2}$$

$$p = 0.32675$$

$d$ : Es la diferencia entre  $p2 - p1$

$$d = 0,6435 - 0,01$$

$$d = 0,6335$$

Reemplazando:

$$n = \frac{(1,96+0,84)^2 (0,32675) (0,67325) (2)}{(0,6335)^2 (1)}$$

$$n = \frac{3,44935598}{0,40132225}$$

$$n = 8,59 \text{ pacientes en un sólo año}$$

$$n = 9 \text{ casos en un sólo año}$$

Si el período de estudio que queremos analizar comprendió los años 2002-2011 (ambos años inclusive), encontramos que la frecuencia de neonatos con cardiopatía congénita acianótica durante los diez años comprendidos en dicho estudio fue en total de 180 pacientes.

De tal manera que fueron:

- 90 casos.
- 90 controles.

## MUESTREO

Muestreo no probabilístico por conveniencia de casos consecutivos. Significa que se considerará todas las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

## DEFINICIONES OPERACIONALES

- **Cardiopatías congénitas acianóticas.** Presencia de defectos de la anatomía cardíaca que involucra permeabilidad entre ambos ventrículos, entre ambas aurículas, entre ventrículo y aurícula ipsilateral, y defecto del cierre del conducto arterioso.
  - **Indicador:** Dato ecográfico registrado en la historia clínica.
  - **Índice:**
    - Comunicación interauricular.

- Comunicación interventricular.
- Persistencia del conducto arterioso.
- Defecto del canal auriculoventricular.

- **Diabetes mellitus materna.** Se consideró la presencia de esta patología cuando la paciente presentó:
  - ✓ Glucemia basal en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dl.
  - ✓ Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa.
  - ✓ Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso).
    - **Indicador:** Historia clínica.
    - **Índice:**
      - Presente.
      - Ausente.
- **Antecedentes familiares de cardiopatía congénita.** Registro en la historia clínica de la paciente de algún integrante de familia con cardiopatía congénita. Se tomarán datos de hermanos y/o tíos (hermanos directos del padre y de la madre) de cada paciente.
  - **Indicador:** Historia clínica.
  - **Índice:**
    - Presente.
    - Ausente.
- **Exposición terapéutica materna a drogas clasificadas por la FDA como categoría de riesgo.** Ingesta materna terapéutica de fármacos cuyo uso está contraindicado durante la gestación, clasificados por la FDA como grupo X, D, durante el primer trimestre.
  - **Indicador:** Historia clínica.
  - **Índice:**
    - Presente.
    - Ausente.
- **Exposición no terapéutica materna a drogas contraindicadas en la gestación.** Ingesta materna no terapéutica de drogas cuyo uso está contraindicado durante la gestación: consumo de alcohol, marihuana, cocaína, tabaquismo.
  - **Indicador:** Historia clínica.
  - **Índice:**
    - Presente.
    - Ausente.
- **Edad gestacional.** Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.

- **Indicador:** Examen clínico por Capurro, registrado en la historia clínica, expresado en semanas.
- **Índice:**
  - $\geq 37$  semanas.
  - $< 37$  semanas.
- **Peso al nacer.** Es el número de gramos que pesa un centímetro cúbico del cuerpo del paciente.
  - **Indicador:** Gramos.
  - **Índice:**
    - $\geq 1600 - < 2500$ .
    - $2500 - 3999$ .
    - $\geq 4000$ .

## PROCEDIMIENTO

### Procedimiento de obtención de datos

Se solicitó la autorización del director del Hospital Belén de Trujillo, adjuntando una copia del proyecto. Una vez concedida la autorización, se procedió a enviar la solicitud al jefe del Departamento de Neonatología del mencionado nosocomio. Se revisaron los archivos y los números de historias clínicas del Servicio Informático Perinatal (SIP) de pacientes que presenten diagnóstico de cardiopatía congénita acianótica. Se acudió al archivo de historias clínicas. Se comprobaron los criterios de inclusión y exclusión. Se registraron los datos en una ficha de recolección.

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El registro de datos está consignado en las correspondientes hojas de recolección de datos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

- a) **Estadística descriptiva.** Los datos numéricos fueron expresados en medias y desviación estándar. Los datos de las variables cualitativas fueron expresados en proporciones y porcentajes.
- b) **Estadística analítica.** Para la comparación de dos medias aritméticas se utilizó la prueba "t" de Student. Para la comparación o asociación de dos variables cualitativas se empleó la prueba de Chi cuadrado de Mantel Haenszel o el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de cinco. Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.
- c) **Estadígrafos.** Para la cuantificación del riesgo se empleó el odds ratio.

Factor de riesgo	Casos	Controles
Presente	A	B
Ausente	C	D

Interpretación:  $OR = a \times d / b \times c$

- Donde:
- $OR > 1$  Existe asociación.
  - $OR < 1$  Es factor protector.
  - $OR = 1$  No existe asociación.

## RESULTADOS

Tabla 1  
FRECUENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS.  
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO. ENERO, 2002 - DICIEMBRE, 2011

TIPO DE CARDIOPATÍA	n (%)	ASOCIADA A:	n (%)	n (%)
CIV	23 (25,56)	CIA	15 (16,67)	53 (58,89)
		PCA	5 (5,56)	
		DTAV	2 (2,22)	
		CIA + DTVA	4 (4,44)	
		CIA + PCA + DTAV	2 (2,22)	
		CIA + PCA	2 (2,22)	
PCA	20 (22,2)	DTAV	2 (2,22)	22 (24,44)
CIA	5 (5,56)	PCA	8 (2,22)	15 (16,67)
		DTAV	2 (2,22)	

CIV: Comunicación interventricular, CIA: comunicación interauricular, PCA: persistencia del conducto arterioso, DTAV: defecto del tabique auriculoventricular.

**Tabla 2**  
**FACTORES DE RIESGO GESTACIONALES ASOCIADOS A CARDIOPATÍAS**  
**CONGÉNITAS ACIANÓTICAS. HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO.**  
**ENERO, 2002 - DICIEMBRE, 2011**

FACTOR DE RIESGO GESTACIONAL	GRUPO		VALOR p* ODDS RATIO (I.C.95%)
	Casos n=90 (%)	Controles n=90 (%)	
<b>Diabetes mellitus</b>			<b>0,022</b>
Presente	13 (14,4)	4 (4,4)	<b>OR: 3,630</b>
Ausente	77 (85,6)	86 (95,6)	(I.C.95%: 1,136 - 11,603)
<b>Antecedentes familiares de cardiopatía congénita</b>			<b>0,030</b>
Presente	7 (7,8)	1 (1,1)	<b>OR: 7,506</b>
Ausente	83 (92,2)	89 (98,9)	(I.C.95%: 0,904 - 62,317)
<b>Exposición terapéutica materna a drogas clasificadas por la FDA como categoría de riesgo</b>			<b>0,0001</b>
Presente	23 (25,6)	5 (5,6)	<b>OR: 5,836</b>
Ausente	67 (74,4)	85 (94,4)	(I.C.95%: 2,107 - 16,164)
<b>Exposición no terapéutica materna a drogas contraindicadas en la gestación</b>			<b>0,799</b>
Presente	9 (10,0)	8 (8,9)	<b>OR: 1,139</b>
Ausente	81 (90,0)	82 (91,1)	(I.C.95%: 0,419 - 3,098)

(\*) Chi cuadrado, p < 0.05 como estadísticamente significativo.

**Frecuencia de cardiopatías congénitas acianóticas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2002 - diciembre 2011.** Se obtuvieron 180 historias clínicas de pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatía congénita acianótica: 90 correspondientes a los casos y 90 a los controles. Del total de casos el 25,56% (n=23) corresponden a comunicación interventricular (CIV), siendo esta la cardiopatía acianótica más frecuente en la población de estudio; en segundo lugar, en frecuencia se encuentra la persistencia del conducto arterioso (PCA) con un porcentaje de aparición de 22,22% (n=20); y en tercer lugar, la comunicación interauricular (CIA), con un porcentaje de 5,56% (n=5); cifras determinadas como defecto cardíaco único. En algunos casos las cardiopatías congénitas acianóticas se asocian a otros defectos cardíacos: en primer lugar se encuentra la asociación de CIV + CIA, cuya frecuencia fue 16,67% (n=15), seguido por CIA asociado a PCA con 8,89% (n=8) de frecuencia. En tercer lugar se encuentra la asociación de CIV con PCA con 5,56% (n=5); en cuarto lugar, la asociación entre CIV + CIA + Defecto de tabique auriculo-ventricular (DTAV) con una frecuencia de 4,44% (n=4) (Tabla 1).

**Factores de riesgo gestacionales asociados a cardiopatías congénitas acianóticas. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2002 - diciembre 2011.** Se evaluaron 4 variables consideradas factores de riesgo gestacional. En el presente trabajo la diabetes mellitus fue más frecuente en el grupo de casos, en comparación con los controles (14,4% vs. 3,3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,022). El odds ratio obtenido fue 3,630 con I.C.95%: 1,136 - 11,603). El antecedente familiar de cardiopatía congénita también fue más frecuente en el grupo de casos que el de controles (7,8% vs. 1,1%; p=0,030) con un OR de 7,506 (I.C.95%: 0,904 - 62,317). La exposición terapéutica materna a drogas clasificadas por la FDA se observó más en el grupo de casos que en el de controles (25,6% vs. 5,6%; p=0,0001) con un OR de 5,836 (I.C.95%: 2,107 - 16,164). En la exposición materna no terapéutica a drogas contraindicadas no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles (10% vs. 8,9%; p=0,799), siendo OR: 1,139 (I.C.95%: 0,419 - 3,098) (Tabla 2).

**Edad gestacional como factor de riesgo asociado a cardiopatía congénita acianótica. Hospital Belén de**

**Trujillo.** Tanto en el grupo de casos como en el de controles no se observó diferencia estadísticamente significativa con la edad menor e igual a 37 semanas en ambos grupos (41,1% y 31,1%;  $p=0,163$ ) con un OR: 1,546 (I.C.95%: 0,838 - 2,853) (Tabla 3).

**Peso del recién nacido como factor de riesgo asociado a cardiopatía congénita acianótica. Hospital Belén de Trujillo. Enero 2002 - diciembre 2011.** Se subestratificaron a los pacientes de la siguiente manera: a) Pacientes neonatos bajo peso ( $n=41$ ) vs. adecuado peso ( $n=127$ ) y b) Pacientes neonatos macrosómicos ( $n=41$ ) vs. neonatos con adecuado peso ( $n=127$ ). No se observaron diferencias tanto en los casos como en los controles (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

En epidemiología, un factor de riesgo es cualquier circunstancia que incrementa las probabilidades de que un individuo presente una enfermedad o un trastorno de la salud. Se puede actuar sobre algunos factores (modificables) de riesgo (se pueden mejorar), mientras que otros no admiten cambios, caso la edad y la genética (historia familiar).<sup>21</sup> El presente trabajo ha considerado identificar aquellos factores que precisamente puedan ser modificados (diabetes mellitus, exposición materna a drogas terapéuticas y no terapéuticas) o en su defecto aquellas variables no modificables o en las que en el futuro es posible estar advertido y así disminuir su impacto (historia familiar, edad gestacional y peso del recién nacido).

**Tabla 3**  
EDAD GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A CARDIOPATÍA CONGÉNITA ACIANÓTICA. HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO. ENERO, 2002 - DICIEMBRE, 2011

FACTOR DE RIESGO DEL RECIÉN NACIDO	GRUPO		VALOR p ODDS RATIO (I.C.95%)
	Casos n=90 (%)	Controles n=90 (%)	
Edad gestacional, (X ± DE)	37,383 ± 2,4576	37,717 ± 2,7150	0,389*
Edad gestacional, semanas			0,163**
≤ 37	37 (41,1)	28 (31,1)	OR: 1,546 (I.C.95%: 0,838 - 2,853)
> 37	53 (58,9)	62 (68,9)	

(\*) Prueba "t" de Student para muestras independientes.

(\*\*) Chi cuadrado,  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

**Tabla 4**  
PESO DEL RECIÉN NACIDO COMO FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A CARDIOPATÍA CONGÉNITA ACIANÓTICA. HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO. ENERO, 2002 - DICIEMBRE, 2011

PESO DEL RECIÉN NACIDO	GRUPO		VALOR p ODDS RATIO (I.C.95%)
	Casos n=90 (%)	Controles n=90 (%)	
Peso, gramos	2960,98 ± 747,4	3133,67 ± 640,1	0,098*
Peso A, gramos			OR: 1,576 (I.C.95%: 0,773 - 3,214)
≥ 1600 - 2500	24 (28,6)	17 (20,2)	
2501 - 3999	60 (71,4)	67 (79,8)	
Peso B, gramos			0,855
≥ 4000	6 (9,1)	6 (8,2)	OR: 1,117 (I.C.95%: 0,342 - 3,649)
2501 - 3999	60 (90,9)	67 (91,8)	

(\*) Prueba "t" de Student para muestras independientes.

(\*\*) Chi cuadrado,  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

En el presente trabajo se encontró que la diabetes materna constituye un factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR: 3,630; I.C.95%: 1,136 - 11,603). Del total de casos, el 14,4% (n=13) corresponden a recién nacidos de madres diabéticas. Este resultado concuerda con diferentes autores: Martínez-Frías et al<sup>22</sup> refieren que los hijos de madre con diabetes mellitus pregestacional que presentaron cardiopatía congénita corresponden al 3,6% (n=3) y los hijos de madre con diabetes mellitus gestacional que presentaron este mismo diagnóstico fueron 11,5% (n=8). Jenkis et al<sup>20</sup> también encuentran asociación entre cardiopatías congénitas y diabetes materna gestacional y pregestacional (OR: 3,4; I.C. 95%: 1,1-6,1). En relación al mecanismo patológico causal, Jenkis refiere que estas malformaciones se relacionan con anomalías en los combustibles metabólicos maternos esenciales para la embriogénesis; pero que los mecanismos patogénicos no están claros. Una hipótesis es que los niveles anormales de glucosa característicos de la diabetes mellitus interrumpen la expresión de un gen regulador en el embrión dando lugar a cambios celulares apoptóticos embriotóxicos. La prevención de la embriopatía diabética por los antioxidantes en estudios en animales sugiere que el estrés oxidativo resultante de alteraciones metabólicas y la generación de radicales libres es otro posible mecanismo. Zabihi et al<sup>26</sup> mencionan que la frecuencia y gravedad de malformaciones se correlacionan con las concentraciones de glucosa, pero que esta no es la única responsable. Refieren que concentraciones glicémicas muy superiores a las que normalmente se producen, incluso en pacientes diabéticos con mal control glucémico, se produce hidroxibutirato, una cetona que por sí misma es teratogénica. Otra hipótesis es que la liberación de ácido araquidónico de las membranas plasmáticas por la fosfolipasa A2 se reduce así como el ácido palmítico. La formación de varias estructuras embrionarias tales como el paladar, el tubo neural, el corazón, implican plegado y fusión de capas opuestas y requieren de fosfatidilinositol y de señalización del ácido araquidónico. En apoyo a esta hipótesis, la administración de ácido araquidónico suprime malformaciones congénitas.

Otro factor de riesgo evaluado fue el antecedente familiar de cardiopatía congénita. En el presente trabajo se encontró que dicho antecedente presentó asociación causal ( $p = 0,030$ ). Si bien se encontró relación, el OR observado fue de 7,506 con I.C. 95%: 0,904 - 62,317; por lo tanto, no podría determinarse el riesgo, ya que la probabilidad de que un paciente tenga cardiopatía congénita sería la misma tanto para aquellos que tuviesen el antecedente familiar como para aquellos que no lo tuviesen.

Pese a que en este estudio no se encontró asociación, esta ha sido reportada por diversos autores. Sánchez et al<sup>23</sup> evaluaron a 116 pacientes con cardiopatía congénita, encontrando que 14 casos (12,1%) presentaron antecedente de cardiopatía congénita familiar, de los cuales ocho procedían del padre, cuatro de hermanos y dos de abuelos, correspondiendo al primer grado de consanguinidad. En este estudio, el amplio intervalo de confianza expresa la incertidumbre del análisis estadístico para hallar el OR, posiblemente porque el tamaño muestral no fue lo suficientemente grande para dicho análisis. El adecuado valor del OR, la significación estadística y la adecuada metodología realizada en el estudio son elementos válidos como para admitir, al menos preliminarmente, que el antecedente familiar de cardiopatía está asociado al hecho de desarrollar, o que en el futuro pueda presentarse cardiopatía congénita, aunque su factor de riesgo causal necesitaría mayor tamaño poblacional para ser confirmatorio.

El tercer factor de riesgo evaluado fue la exposición materna terapéutica a drogas. La FDA estableció un sistema de clasificación de los fármacos basándose en los datos obtenidos en humanos y animales agrupándolos según el riesgo de teratogenicidad. En el presente estudio se estudian los fármacos incluidos en los grupos D (evidencia positiva de riesgo teratogénico o embriotóxico fetal humano) y grupo X (estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales, o hay evidencia de riesgo fetal). En la presente investigación se encontró que el consumo terapéutico de fármacos incluidos en los grupos D y X por la FDA durante el primer trimestre de la gestación, como los que se encontraron en este estudio: consumo de anticonceptivos orales (n=5), ácido valpróico (n=2), alprazolam (n=1), enalapril (n=4), cloroquina (n=1), doxiciclina (n=1), aspirina (n=2), estatinas (n=1), ibuprofeno (n=1), misoprostol (n=4), sulfas (n=3) presentan relación causal frente al desarrollo de cardiopatía congénita, expresado en un valor estadísticamente significativo ( $p=0,0001$ ); además, se encuentra un valor de OR de 5,836 con I.C.95%: 2,107 - 16,164, lo que determina que el riesgo aumenta para aquellos que se exponen al factor de riesgo antes mencionado. Diversos autores concuerdan con este hallazgo: Jenkis et al<sup>20</sup> realizaron un metanálisis, donde concordando con este estudio definen que el uso de ácido valpróico (OR: 1,9; I.C. 95%: 1,0 - 3,5), benzodiazepinas (RR: 2,6; 95% IC, 1,0 - 5,2), preparados hormonales (OR: 4,5; I.C. 99%, 1,0 - 19,9), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (OR: 3,72; I.C. 95%: 1,89 - 7,30) son responsables del incremento de malformaciones cardíacas. Chavarría Espinoza<sup>1</sup>

evaluó a 118 niños menores de un año con diagnóstico de cardiopatía congénita, obteniendo como resultado que el 5,9% (n=7) de las gestantes presentan como antecedente gestacional el consumo de fármacos de riesgo, siendo en este estudio los siguientes: hidralacina, enalapril, ácido valpróico, aspirina, preparados hormonales y metronidazol.

El siguiente factor de riesgo evaluado fue la exposición no terapéutica materna a drogas. Dentro de estas se incluye el consumo de marihuana, cocaína, alcohol y/o tabaco. En el presente estudio se encontró que el factor de riesgo antes mencionado no tiene relación causal de cardiopatía congénita acianótica, ya que los en los casos obtuvo un valor de 10% frente a un 8,9% de los controles. Se encontró un valor de  $p=0,799$  que demuestra la ausencia de significación estadística; además de un valor de OR: 1,139 con un I.C. 95%: 0,419 - 3,098. Este resultado no concuerda con los encontrados por autores como Zavala Solares<sup>6</sup>, quien evaluó a 43 pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita, encontrando que el tabaquismo materno se asocia en un 14% a cardiopatías congénitas, seguido por alcoholismo 5% y drogas (marihuana y cocaína) 2%. Alverson et al<sup>27</sup> no concuerdan con el resultado encontrado en este trabajo. Mencionan que las madres que fumaron un aproximado de 20 cigarrillos por día presentaron defectos del tabique interauricular del tipo ostium secundum (OR: 1,36; I.C. 95%: 1,04 - 1,78), persistencia del conducto arterioso (OR: 1,90; IC 95%: 1,04 - 3,45) y defectos del tabique ventricular (OR: 1,32; I.C. 95%: 1,06 - 1,65). El metanálisis realizado por Jenkis et al<sup>(20)</sup> muestra estudios con resultados diversos. Con respecto al alcohol como factor de riesgo de cardiopatías congénitas, encontraron que el etanol puede producir edema de los tejidos del feto que afecta la turgencia del lazo cardíaco inicial. Un estudio de casos y controles de pacientes con cardiopatía congénita en Atlanta no mostró ninguna relación con los informes maternos de consumo regular de alcohol (OR: 0,72, I.C. 95%: 0,49 a 1,06); por el contrario, un estudio más reciente de casos y controles que examinó el riesgo de anomalías congénitas, con diferentes dosis esporádicas y dosis diarias de consumo de alcohol en España, informó de un aumento del riesgo de defectos cardíacos congénitos con el mayor nivel de consumo materno de alcohol por día (mayor de 92 g/d). (OR: 3,7; I.C. 95%: 1,3 - 10,7). La razón posible de la diferencia de resultados al comparar diversos estudios, según estos autores, es la dificultad de obtener estimaciones fiables para cuantificar el consumo de alcohol materno. En el presente estudio la posible causa de este resultado es la deficiencia de información en las historias clínicas revisadas, lo que ocasiona una muestra pequeña

para el análisis realizado. Con respecto al consumo de marihuana y cocaína, Martin y Khoury<sup>28</sup> utilizaron datos de un estudio de casos y controles de pacientes con cardiopatía congénita en Atlanta, encontrando que el consumo de cocaína materna aumenta la frecuencia de malformaciones ventriculares (OR: 2,4; I.C. 95%: 1,3 - 4,4); además, el consumo de marihuana no reveló asociación significativa frente a defectos cardíacos congénitos (OR: 11,6; I.C. 95%: 0,89 - 151,5).

Dentro de los factores de riesgo gestacionales se considera el peso al nacer y la edad gestacional. En el presente estudio, el peso al nacer  $\geq 1600 < 2500$  gramos (bajo peso al nacer), se observó en el 28,6% (n=24) de los casos, y el peso al nacer  $\geq 4000$  gramos (macrosomía) en el 9,1% (n=6). No se encontró significación estadística al comparar mediante subgrupos los recién nacidos con un subgrupo de pacientes con adecuado peso al nacimiento, posiblemente porque el tamaño muestral no fue lo suficientemente grande para dicho análisis. El estudio de casos y controles de Masgo<sup>25</sup> muestra resultados diferentes con respecto al presente estudio. Este determinó que el peso al nacer entre 1500 y 2499 gramos, y el peso al nacer  $\geq 4000$  gramos constituyen factor de riesgo correspondiente al 6,35% (n=46) y 6,5% (n=340) del total de pacientes con diagnóstico de malformación congénita, respectivamente. Con respecto a la edad gestacional, el presente estudio encontró que el 41,1% (n=37) de los pacientes  $< 37$  semanas (prematuros) tuvieron diagnóstico de cardiopatía congénita acianótica, no presentando significación estadística al compararlo con los controles ( $p=0,163$ ), además el valor de OR: 1,546 con un I.C.95%: 0,838 - 2,853, demostrando la ausencia de relación causal. Con respecto a este factor de riesgo, Masgo<sup>25</sup> encontró asociación entre prematuridad y cardiopatía congénita, el 9,45% (n=55) de los pacientes con diagnóstico de malformación congénita presentaron edad gestacional  $\leq 37$  semanas y el 90,45% (n=285) correspondieron a edad gestacional entre 37 y 42 semanas.

## CONCLUSIONES

Primera. La diabetes mellitus materna es factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR=3,630; I.C.95%: 1,136 - 11,603).

Segunda. El antecedente familiar de cardiopatía congénita no es factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR=7,506; I.C.95%: 0,904 - 62,317).

Tercera. La exposición terapéutica materna a drogas clasificadas por la FDA como categoría de riesgo es factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR=5,836; I.C.95%: 2,107 - 16,164).

Cuarta. La exposición no terapéutica materna a drogas contraindicadas en la gestación no es factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR=1,139; I.C.95%: 0,419 - 3,098).

Quinta. La edad gestacional menor de 37 semanas no es factor de riesgo de cardiopatía congénita (OR=1,546; I.C.95%: 0,838 - 2,853).

Sexta. El bajo peso al nacer no es factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR=1,576; I.C.95%: 0,773 - 3,214).

Sétima. La macrosomía fetal no es factor de riesgo de cardiopatía congénita acianótica (OR de 0,855; I.C.95%: 0,342 - 3,649).

## RECOMENDACIONES

1. Mantener vigilancia epidemiológica de todos los casos de cardiopatías congénitas para identificar correctamente los factores de riesgo, así como para mejorar la información estadística local.
  2. Normatizar la realización de estudios de detección de diabetes mellitus gestacional, protocolizar su tratamiento y detectar precozmente las alteraciones cardíacas que esta pueda generar.
  3. Brindar información escrita durante los controles prenatales acerca de los fármacos que se encuentran proscritos en el embarazo.
  4. Mejorar la calidad de la información de las historias clínicas haciendo énfasis en los factores de riesgo gestacionales para lograr realizar en el futuro estudios retrospectivos con un mayor número de variables a considerar.
5. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-900.
  6. Zavala Solares JM. Perfil clínico y epidemiológico de los niños con cardiopatías congénitas atendidos en el Hospital Infantil de Morelia "Eva Samano de López Mateos". [tesis para obtener el título de Médico Pediatra]. Morelia, Michoacán - México: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; 2011.
  7. Moore KL, Persaud TVN. El aparato cardiovascular. En: Embriología clínica. El desarrollo del ser humano. 7ma edición. Madrid: España. Editorial Elsevier. p. 327-379.
  8. Sands AJ, Casey FA, Craig BJ, Dornan JC, Rogers J, Mulholland HC. Incidence and risk factors for ventricular septal defect in "low risk" neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1999; 81:F61-F63.
  9. Roguin N, Du ZD, Barak M, Nasser N, Hershkowitz S, Milgram E. High prevalence of muscular ventricular septal defects in neonates. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1545-8.
  10. Du ZD, Roguin N, Barak M, Bihari SG, Ben-Elisha M. High Prevalence of muscular ventricular septal defect in preterm neonates. *Am J Cardiol* 1996; 78:1183-5.
  11. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Sorland S, Nitter-Hauge S. Increasing incidence of ventricular septal defects caused by improved detection rate. *Acta Paediatrica* 1994; 83:653-7.
  12. Graham J, Otto C. Sistema Clínico para la detección prenatal de defectos estructurales humanos. *Pediatr Clin North Am* 2000; 3: 52557.
  13. Stall C, Dott B, Alembik Y. Congenital malformations in a series of 131 760 cosecutive births during 10 years. *Arch Fr Pediatr* 2001; 98: 549-54.
  14. Pérez J, Rabert R, González R. Cardiopatía Congénita Diagnóstico Intrauterino por Ultrasonido (1988-1989), *Rev. Cubana Obstetricia y Ginecología*; 1994. 20 (1-2): 2-27.
  15. Alonso TM, Palmero EG, Mustelie NI, Muga JA, Pomo M. Factores epidemiológicos asociados a las cardiopatías congénitas en el Área del Policlínico Centro de la ciudad de Sancti Spíritus. 2000-2003. *Gaceta Médica Espirituana* 2008; 10 (1).
  16. Quilindro A, Vázquez H, Sicurello MI, Grippo M. Estrategias diagnósticas para abordar las cardiopatías congénitas en etapa prenatal y neonatal. *Rev Hosp Niños BAires* 50 (227): 92-95.
  17. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in finland. *Public Health* 1991; 105 (2): 99-112.
  18. Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44 985 nacimientos en Colombia. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76: 263-268.
  19. Nazer J, García M, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 547-554.
  20. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular disease in the young. *Circulation* 2007; 115:2995-3014.
  21. Glass RM. Factores de riesgo de cardiopatías (enfermedades del corazón). *JAMA* 2003; 290 (7): 980.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chavarría Espinoza JM. Cardiopatías congénitas en menores de 1 año de edad, procedentes de los departamentos de León y Chinandega, atendidos en el servicio de Cardiología pediátrica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales. Enero 2000-Diciembre 2002. [tesis para optar al título de postgrado en la especialidad de Pediatría]. León - Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2003.
2. Benavides Lara A, Solís LU. Cardiopatías Congénitas en Costa Rica: análisis de 9 años de registro. *Rev Costarr Cardiol* 2007; 9 (1): 9-14.
3. Batra M, Heike CL, Phillips RC, Weiss NS. Geographic and Occupational Risk Factors for Ventricular Septal Defects. Washington State, 1987-2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161:89-95.
4. Olórtegui A, Adrianzén M. Incidencia estimada de las cardiopatías congénitas en niños menores de un año en el Perú. *An Fac Med Lima* 2007; 68(2): 113-124.

22. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Obstet & Gynecol* 1998; 78: 140-5.
23. Sánchez E, Álvarez OA, Valdés Y, Ramírez A, Robles L, Arguelles I. Factores de riesgo para cardiopatías congénitas en pacientes del municipio Holguín. *CCM [Internet]* 2011 [consulta: 2 feb. 2012]; 15(4): [10 pantallas.]. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no154/pdf/ori06.pdf>
24. Heusser F. Problemas frecuentes en cardiología pediátrica. [citado 02 feb 2011]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/cardiocong.html>
25. Masgo T. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos: morbimortalidad en el HODANOMANI San Bartolomé. Enero 2000-Diciembre 2002. [trabajo de investigación para optar al título de especialista en Pediatría]. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003.
26. Zabihi S, Loeken M. Understanding Diabetic Teratogenesis: Where Are We Now and Where Are We Going?. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 88:779-790.
27. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics*. 2011; 127 (3): e647-53.
28. Martin ML, Khoury MJ. Cocaine and single ventricle: a population study. *Teratology*. 1992; 46: 267-270.



## Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos\*

Diagnostic validity of the scale of Alvarado in  
early diagnosis of appendicitis in adults

Joselyne Pamela Lecca Castillo<sup>1</sup>, Jorge Pomatanta Plasencia<sup>2</sup>,  
Edgar Fermín Yan - Quiroz<sup>3</sup>, Vanessa Karina Montalvo Jara<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos en el Hospital de Apoyo II MINSA Sullana 2011.

**Material y método.** Estudio de pruebas diagnósticas que evaluó a 66 pacientes con sospecha de apendicitis atendidos en el Servicio de Cirugía del Hospital de Apoyo II MINSA Sullana, durante octubre-diciembre 2011.

**Resultados.** Hubo 36 (54,5%) pacientes masculinos y 30 (45,5%) de sexo femenino (razón M: F = 1.2: 1). La edad promedio de la serie total fue de  $33,8 \pm 10,945$  años. Se halló 2 edematosas, 28 supuradas, 25 necrosadas y 10 perforadas. La sensibilidad y especificidad de la Escala de Alvarado, en la población general, fue 81,5% (I.C. 95%: 69,6% - 89,7%) y 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%). El valor predictivo positivo y negativo fue 100,0% (I.C. 95%: 91,6% - 100,0%) y 7,7% (I.C. 95%: 0,4% - 37,9%). En los pacientes con diagnóstico de apendicitis edematosa y supurada la sensibilidad fue menor o igual a 75%. Como era de esperarse, en pacientes con diagnóstico de apendicitis necrosada y perforada la sensibilidad fue mayor e igual a 92,0% y 100,0% respectivamente. Así mismo, la especificidad y valor predictivo positivo y negativo alcanzaron el 100%.

**Conclusiones.** La Escala de Alvarado para apendicitis edematosa y supurada tiene validez diagnóstica en la especificidad y valor predictivo positivo; pero no en la sensibilidad y valor predictivo negativo, por lo que serviría para el descarte, mas no para el diagnóstico.

**Palabras clave:** Validez diagnóstica. Escala de Alvarado. Apendicitis.

\* Recibido: 15 de mayo del 2012; aprobado: 15 de octubre del 2012.

1 Médico cirujano. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

2 Médico asistente de Oftalmología del Hospital de Belén de Trujillo. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

3 Médico cirujano. Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú. Diplomado en Investigación Científica UPAO.

## ABSTRACT

**Objective.** To determine the diagnostic validity of the Alvarado score in the early of appendicitis in adults in the Hospital Support MOH Sullana II 2011.

**Materials and methods.** Study of diagnostic tests that evaluated 66 patients with suspected appendicitis treated at the Surgery Department of Hospital Support MINSA Sullana II in during october-december 2011.

**Results.** There were 36 (54,5%) male patients and 30 (45,5%) were female (ratio M: F=1,2: 1). The average age of the total series was  $33,8 \pm 10,945$  years. The sensitivity and specificity of the Alvarado score in the overall population was 81,5% (95% CI: 69,6% - 89,7%) and 100,0% (95% CI: 5,5% - 100,0%). The positive and negative predictive value was 100,0% (95% CI: 91,6% - 100,0%) and 7,7% (95% CI: 0,4% - 37,9%). In acute suppurative appendicitis (n = 28) the sensitivity and specificity of the scale was 75,0% (95% CI: 54,8% - 88,6%) and 100,0% (95% CI: 5,5% - 100,0%) respectively. The positive and negative predictive value was 100,0% (95% CI: 80,8% - 100,0%) and 12,5% (95% CI: 0,7% - 53,3%) respectively. There were 25 patients with acute gangrenous appendicitis sensitivity and specificity, positive and negative predictive value was 92,0% and 100,0%, 100,0% and 33,3% respectively. There were 10 patients with perforated appendicitis. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value was 100,0% in all these variables.

**Conclusions.** The Alvarado score demonstrated in patients with a diagnosis of appendicitis edematous and suppurated a sensitivity less than or equal to 75% and the specificity was 100%.

**Key words:** Diagnostic validity. Alvarado score. Appendicitis.

## INTRODUCCIÓN

La apendicitis es la primera intervención quirúrgica de emergencia y ocurre entre el 7-10% de la población, afectando con mayor frecuencia al sexo masculino (3:2) y el grupo etáreo de mayor incidencia se presenta entre los 20 y 30 años.<sup>1,2</sup> El mecanismo patogénico principal es la obstrucción del apéndice cecal. La obstrucción de la luz del apéndice lleva a una acumulación de secreciones, exudado inflamatorio y multiplicación bacteriana. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia en la apendicitis aguda son *E.coli* y *B. fragilis*.<sup>3,4</sup>

El diagnóstico de apendicitis es clínico y es determinado por el dolor persistente en el cuadrante inferior derecho.<sup>5,6</sup> A pesar de una correcta anamnesis y exploración clínica, en el 20-30% de los pacientes no es posible confirmar o descartar con seguridad la presencia o ausencia de esta patología.<sup>7,8</sup> Este hecho, sumado a la evolución natural hacia la perforación apendicular que puede ocurrir tan pronto como 24 horas después de iniciados los síntomas, ha originado justificaciones para las laparotomías negativas, con una disminución de la mortalidad por perforación y peritonitis.<sup>9,10</sup>

La idea de aplicar un score diagnóstico a una determinada patología no es nueva; múltiples autores han investigado, elaborado y validado diversos scores en patología quirúrgica, incluyendo la apendicitis. En 1986, Alvarado publicó el clásico score que lleva su epónimo para el diag-

nóstico de apendicitis. Desde entonces se ha publicado una gran cantidad de estudios validando este score y proponiendo otros scores.<sup>11,12</sup>

A pesar del score clínico y el avance tecnológico de estudios de imagen, de laboratorio y técnicas laparoscópicas, todavía se operan apéndices normales o complicadas.<sup>13,14</sup>

En el enfoque actual sobre los costos en el manejo de la apendicitis es relevante la creación de rutas clínicas para diagnosticar apendicitis, a fin de lograr la máxima efectividad en relación al costo y también conservar la buena calidad de los servicios médicos.<sup>15,16</sup>

Estas consideraciones han llevado al desarrollo de puntuaciones diagnósticas de apendicitis, diseñadas para hacer el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, así como reducir las tasas de apendicectomías negativas o perforadas. Ambas circunstancias tienen consecuencias en términos de complicaciones, costos e implicaciones legales. La más conocida de estas puntuaciones es el score de Alvarado. Tiene las ventajas de su simplicidad, fácilmente comprensible, no-invasivo así como su relación costo-efectividad.<sup>17,18</sup>

El gran número de escalas y puntuaciones diagnósticas para apendicitis, desarrolladas en diferentes instituciones, demuestra la elevada controversia e incertidumbre para el diagnóstico de apendicitis que prevalece entre los médicos de las unidades de emergencias. La utilidad demostrada por estas puntuaciones se debe al hecho de

que los médicos deben enfocarse en la misma clínica del paciente.<sup>19,20</sup>

Los scores diagnósticos de apendicitis tienen en común la asignación de un valor determinado a parámetros clínicos y de laboratorio, con la intención de aplicar el puntaje obtenido de la suma de estos parámetros, a una escala de probabilidad, en cada paciente en el cual se sospecha una apendicitis y de esta manera orientar al clínico y al cirujano en el diagnóstico de cada caso particular.<sup>21,22</sup>

La aplicación sistemática de un score diagnóstico de apendicitis en los servicios de emergencia es factible. Así se ha demostrado y permite la identificación adecuada de pacientes con una posible apendicitis que requieren de cirugía de emergencia, disminuyendo consecuentemente el margen de error diagnóstico y, por lo tanto, las posibles implicaciones económicas y legales.<sup>23</sup>

Velázquez Mendoza et al<sup>24</sup>, en el Hospital Regional Salamanca de México, estudiaron a 113 pacientes que fueron sometidos a apendicectomía. Hubo 63 hombres (55,8%) y 50 mujeres (44,2%); la media de edad fue de 28 ( $\pm 12,6$ ) años. La escala de Alvarado fue aplicada a 113 pacientes con diagnóstico presuntivo de apendicitis; se obtuvieron menos de 4 puntos en 12 pacientes; de 5 a 6 puntos en 25 pacientes; de 7 a 10 puntos en 76 pacientes. El reporte histopatológico fue positivo para apendicitis en 92 pacientes (81,4%) y apéndices histológicamente normales en 21 casos (18,6%). Se obtuvo una sensibilidad de 99%, especificidad de 62%, valor predictivo positivo de 92%, valor predictivo negativo de 93% y una exactitud de la prueba de 92% para el diagnóstico de apendicitis utilizando la escala de Alvarado. La conclusión es que la escala de Alvarado es útil como herramienta diagnóstica para apendicitis, presenta alta sensibilidad, alto valor predictivo positivo o negativo, es aplicable en todos los pacientes con dolor abdominal agudo sugestivo de apendicitis.

Marcelo Beltrán et al<sup>25</sup>, en el Hospital de Ovalle, Chile, evaluaron a 195 mujeres: edad  $32 \pm 19$  años (rango: 15 - 93) y 129 hombres: edad  $37 \pm 17,5$  años (rango: 15 - 78). El diagnóstico fue apendicitis en 25%. El score de los pacientes con apendicitis fue de  $7,5 \pm 1,8$ . El score en los pacientes con diagnóstico de abdomen agudo demuestra una tendencia hacia el diagnóstico de apendicitis al aumentar el valor nominal del score. El score demostró una sensibilidad de 0,87, especificidad de 0,94 y exactitud diagnóstica de 0,95. El score diagnóstico de apendicitis demuestra una elevada especificidad, sensibilidad y exactitud diagnóstica para el diagnóstico correcto de apendicitis. La aplicación del score debería ser de utilidad en el diagnóstico de apendicitis en consultorios

generales, consultorios rurales, servicios de emergencia que no cuentan con estudios de imagen y tienen una sobrecarga de atención; y en la práctica de médicos y cirujanos con poca experiencia clínica.

Raúl Villar et al<sup>26</sup> aplicaron el score modificado de Alvarado en Chile durante el período 2004-2006 para el diagnóstico temprano de apendicitis y encontraron que este score alcanza un 85% de sensibilidad, 98 % de especificidad y 94 % de exactitud diagnóstica. Este estudio realizado con score original de Alvarado alcanza sin embargo, en promedio 80 % de sensibilidad y 70 % de especificidad.

Existen muchas patologías del aparato digestivo, urinario y sobre todo ginecológico que simulan el cuadro de apendicitis; por ello surgen dudas en el diagnóstico que ocasionaría intervención de apéndices normales o muchas veces apendicitis complicadas. Por ello constituye un reto de pericia médica el diagnóstico de apendicitis.

No existen en el Hospital de Apoyo II MINSU Sullana, trabajos de investigación a nivel local y regional en los que se utilicen scores diagnósticos en apendicitis, por lo que se propone determinar la validez de la escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis en pacientes adultos que fueron intervenidos en este nosocomio. Si conociéramos y aplicáramos la escala de Alvarado estaríamos mejor preparados para el manejo adecuado y oportuno de la apendicitis en el Hospital de Apoyo II MINSU Sullana, disminuyendo las cifras de laparotomía negativas y el número de intervenciones con apendicitis complicada.

## PROBLEMA

¿Cuál es la validez diagnóstica de la escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos en el Hospital de Apoyo II MINSU Sullana, octubre-diciembre 2011?

## HIPÓTESIS

**H0:** La Escala de Alvarado no es válida para el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos en el Hospital de Apoyo II MINSU Sullana, octubre-diciembre 2011.

**H1:** La escala de Alvarado es válida para el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos en el Hospital de Apoyo II MINSU Sullana, octubre-diciembre 2011.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez diagnóstica de la escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de la apendicitis en adultos en el Hospital de apoyo II MINSU Sullana 2011.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la sensibilidad diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis.
2. Determinar la especificidad de la Escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis.
3. Determinar el valor predictivo positivo de la Escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis.
4. Determinar el valor predictivo negativo de la Escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis.
5. Determinar el área bajo la curva de la Escala de Alvarado mediante la curva de ROC
6. Determinar el punto de corte estadísticamente significativo de la Escala de Alvarado mediante la prueba de la curva ROC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo de pruebas diagnósticas evaluó información de una serie de 66 pacientes de 20 a 60 años con diagnóstico clínico presuntivo de apendicitis, atendidos en el Hospital de Apoyo II MINSA Sullana e intervenidos quirúrgicamente entre octubre-diciembre del 2011.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 20 a 60 años de edad con síndrome doloroso abdominal y diagnóstico presuntivo de apendicitis que fueron atendidos en el Servicio de Cirugía del Hospital Apoyo II MINSA Sullana, entre octubre-diciembre 2011.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes menores de 20 años y mayores de 60 años con síndrome doloroso abdominal y diagnóstico presuntivo de apendicitis que fueron atendidos en el Servicio de cirugía del Hospital Apoyo II MINSA Sullana entre octubre-diciembre 2011.
- b) Pacientes con peritonitis generalizada.
- c) Pacientes con masa palpable en fosa ilíaca derecha.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se uso la fórmula para una sola proporción poblacional:

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 peqe}{(d)^2}$$

Donde:

**n** = Tamaño de la población a encontrar.

**Z $\alpha$**  = Coeficiente de confiabilidad  $\alpha$  con un nivel de confianza al 95%. Este valor es de 1,96.

**pe** = Proporción estimada de pacientes en el que el score de Alvarado confirmó adecuadamente el diagnóstico. Según Marcelo Beltrán, este score tiene una sensibilidad de 87% ó 0,87.<sup>26</sup>

**q** = 1-p  $\rightarrow$  1-0,87  $\rightarrow$  0,13

**d** = Error estadístico aceptado. Se consideró un error del 5% ó 0,05.

Remplazando:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.87)(0.13)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{0.43448496}{0.0025}$$

$$n = 173,793984$$

Utilizando la fórmula ajustada final para tamaño muestral (nf) y considerando que durante el período de estudio (octubre - diciembre) el número aproximado de pacientes atendidos en el servicio de cirugía general del Hospital de Apoyo II MINSA Sullana, durante dicho periodo es de 90 pacientes (N=90), empleamos la siguiente ecuación:

$$nf = \frac{n}{1 + n/N}$$

$$nf = \frac{174}{1 + 174/90}$$

$$nf = 63,7362$$

Finalmente, el número mínimo a evaluar en el presente trabajo fue de 64 pacientes.

## DEFINICIONES OPERACIONALES

### • Escala de Alvarado

Es un sistema de puntuaciones clínicas utilizadas para el diagnóstico de apendicitis creado por el Dr. Alfredo Alvarado.<sup>2</sup> En el presente trabajo, de acuerdo a este sistema de puntuación, para cada paciente consideramos 8 características principales, extraídas del cuadro clínico de apendicitis y agrupadas bajo la nemotecnia MANTRELS, por sus siglas en inglés. Estos son: migración del dolor (a cuadrante inferior derecho), anorexia, náuseas y/o vómitos, sensibilidad en cuadrante inferior derecho (del inglés tenderness), rebote, elevación de la temperatura, leucocitosis, desviación a la izquierda de neutrófilos (del inglés shift to the left).

1. Dolor en cuadrante inferior derecho.
2. Blumberg.
3. Migración del dolor.
4. Dolor a la deambulaci3n.
5. No dolor similar previo.
6. Anorexia.
7. N3usea-v3mitos.
8. Temperatura axilar > 38,0 3C.
9. Leucocitosis.

A cada característica encontrada se le asign3 un punto, excepto el de la sensibilidad en cuadrante inferior derecho a la que le asign3 2 puntos, por lo que el puntaje total es de 10 puntos.

VARIABLE	PUNTAJE
1) Dolor en cuadrante inferior derecho	2
2) Blumberg	1
3) Migraci3n del dolor	1
4) Dolor a la deambulaci3n	1
5) No dolor similar previo	1
6) Anorexia	1
7) N3usea-v3mitos	1
8) Temperatura axilar > 38,0 3C	1
9) Leucocitosis	1
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>

En base al puntaje obtenido se concluy3 que si la sumatoria fue de:

- 9 – 10 puntos    Apendicitis
- 7 – 8 puntos    Probable apendicitis
- 5 – 6 puntos    Posible apendicitis
- 0 – 4 puntos    Negativo para apendicitis

Con respecto al dolor, se se3al3 a este como el primer s3ntoma, frecuentemente el dolor de tipo abdominal, inici3ndose en el epigastrio o regi3n periumbilical y asoci3ndose la anorexia, las n3useas y los v3mitos. De forma pr3ctica, se3alamos que los s3ntomas principales y m3s elocuentes de la apendicitis fueron dolor abdominal vago y difuso con iniciaci3n en epigastrio o regi3n umbilical, para posteriormente hacerse fijo en fosa il3aca derecha, sensaci3n de estar enfermo, n3useas que llegan al v3mito, en ocasiones cefalea, fiebre o febr3cula y miedo de ingerir alimentos por recordar una ingesta.<sup>27</sup>

• **Diagn3stico operatorio de apendicitis aguda**

Se defini3 operacionalmente como aquella inflamaci3n del ap3ndice cecal, debido a un proceso obstructivo que impide el vaciamiento de su contenido luminal, ocasionando aumento de dicha presi3n intraluminal y acom-

pa3ado de disminuci3n del drenaje venoso, trombosis, edema e invasi3n bacteriana de la pared del ap3ndice, seguida de perforaci3n. Estas caracter3sticas se encontraron en el acto operatorio y fueron registradas en el reporte operatorio.

En el presente trabajo, clasificamos a la apendicitis aguda en 4 formas de acuerdo a su macroscop3a:

- **Edematosa.** Se defini3 como apendicitis edematosa a aquella apendicitis en la que se observ3 inicialmente una serosa deslustrada, congestiva y mate, que para el cirujano signific3 una apendicitis simple o catarral.
- **Supurada.** Ap3ndice con inflamaci3n aguda bien desarrollada, cubierto por fibrina. Este aspecto corresponde al estado supurado o flemoso de la apendicitis.
- **Necrosada.** Proceso inflamatorio apendicular caracterizado por trombosis venosa que conllev3 a la oclusi3n arterial con la consiguiente necrosis y gangrena.
- **Perforada.** Perforaci3n en algunas de las zonas gangrenadas del ap3ndice debido a la elevada presi3n, permitiendo el escape de bacterias y contaminaci3n de la cavidad abdominal. Se aprecia l3quido peritoneal purulento y de olor f3tido. En esta categor3a tambi3n se incluyeron las complicaciones de la apendicitis perforada que fueron el plastr3n apendicular (cuando el epipl3n y/o los intestinos circundantes tuvieron tendencia a tapan la perforaci3n con el exudado fibrinoso), el absceso apendicular (por la colecci3n bacteriana localizada) y la peritonitis generalizada (contaminaci3n de m3s de 2 espacios de la cavidad abdominal).

**PROCEDIMIENTO DE OBTENCI3N DE DATOS**

Ingresaron al estudio todos los pacientes de 20 a 60 a3os con diagn3stico de s3ndrome doloroso abdominal y diagn3stico cl3nico provisional o sospecha de apendicitis que acudieron al servicio de cirug3a del Hospital de Apoyo II MINSA Sullana y que fueron intervenidos quir3rgicamente entre octubre y diciembre del 2011 y adem3s que cumpli3an con los criterios de inclusi3n y exclusi3n. Una vez identificados los pacientes que ingresaron al estudio se procedi3 a revisar su historia cl3nica; los datos relevantes para el estudio se colocaron en una hoja de recolecci3n de datos previamente dise3ada para tal fin. Se recog3 la informaci3n de todas las hojas de recolecci3n de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el an3lisis respectivo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 18.0, los que luego serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

a) **Estadística descriptiva.** En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media, mediana y en las medidas de dispersión la desviación estándar, el rango. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias. Los resultados de la investigación se plasmaron en forma de gráficos de barras y pastel, así como en tablas de contingencia igualmente diseñados en la computadora.

b) **Estadística analítica.** En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) o test exacto de Fisher para variables categóricas y la prueba “t” de Student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ( $p < 0,05$ ).

c) **Estadígrafos según el estudio.** En las pruebas diagnósticas se subrayan la selección del estándar ideal y el tamaño muestral, los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y prevalencia. Las medidas de tendencia central, como la media y promedio, fueron utilizadas para el análisis de variables descriptivas. Se evaluó el índice de MANTRELS en cuanto a:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos} \times 100}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos} \times 100}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Verdaderos positivos} \times 100}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos positivos}}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Verdaderos negativos} \times 100}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos negativos}}$$

**Curva ROC (Receiver-Operating Characteristic).**<sup>28</sup> Este método estadístico hace referencia a si el modelo predictivo estudiado (escala de Alvarado) es capaz de discriminar entre los “casos positivos” y los “casos negativos” en el diagnóstico de apendicitis aguda. El resultado que se consiga se interpretara de la siguiente manera:

Cuando el área bajo la curva -ROC llega al:

Valores	Interpretación o significado
[0,5 - 6]	Test inadecuado.
[0,6 - 0,75]	Test regular.
[0,75 - 0,9]	Test bueno.
[0,9 - 0,97]:	Test muy bueno.
[0,97 - 1]	Test excelente.

Se aceptó la hipótesis alterna si el valor de p obtenido fue menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ) y si el intervalo de confianza al 95% no incluyó al valor de 0,5 (50%). Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.17.0

## ASPECTOS ÉTICOS

Los datos tomados para este estudio fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el periodo de estudio, solo para uso exclusivo de la investigación, guardando total confidencialidad de estos y respeto por los pacientes. El presente trabajo tuvo aprobación del Comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

## RESULTADOS

**Población basal de pacientes.** Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero al 14 de febrero del 2012 se estudiaron 106 pacientes con diagnóstico de apendicitis que acudieron al Servicio de Cirugía del Hospital de Apoyo II MINSA Sullana, entre octubre y diciembre del 2011 y fueron sometidos quirúrgicamente y evaluados según escala de Alvarado. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra final de 66 pacientes.

**Características de la población de estudio general.** De los 66 casos finalmente evaluados, hubo 36 (54,5%) pacientes masculinos y 30 (45,5%) de sexo femenino (razón M: F = 1,2: 1). La edad promedio de la serie total fue de  $33,8 \pm 10,945$  años (rango: 20-58 años).

**Comparaciones basales entre los dos grupos de estudio.** Al agrupar a los pacientes con Escala de Alvarado menor de 7 y mayor e igual a 7, la edad fue de  $32,23 \pm 7,769$  años y  $34,28 \pm 11,618$  años, respectivamente ( $p=0,549$ ). En cuanto al sexo, se observó que en ambos grupos de estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

**Discriminación de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda.** En el presente trabajo el área bajo la curva ROC fue de 100,0% en el cuadro general, en la cual el I.C.95% no incluye al valor 0,5. Estos valores son diferentes si se analiza según diagnóstico operatorio y/o anatomopatológico (Fig. 1).

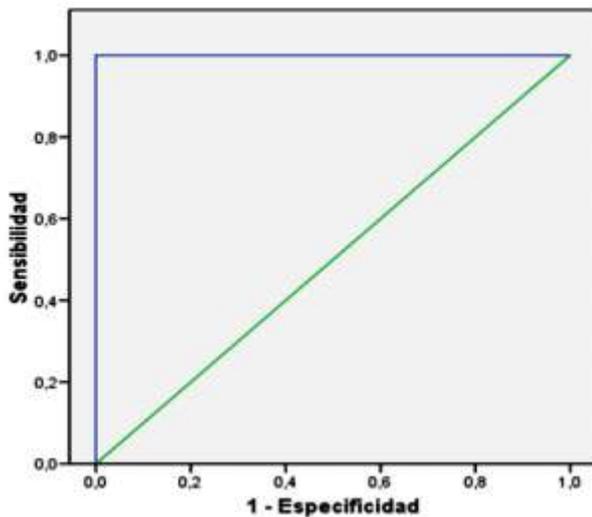
**Punto de corte de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda.** El promedio de la Escala de Alvarado, obtenido de la serie total, fue de  $7,35 \pm 1,015$ . Al considerar el valor de 7 como punto de corte, se observó que el área bajo la curva fue de 90.8% (0.908), con intervalos de confianza al 95% que osciló entre 0,782 - 1,0. Se debe considerar que del total de 66 pacientes, 25 fueron necrosadas y 10 fueron perforadas (Fig. 2).

**Tabla 1**  
**COMPARACIONES BASALES ENTRE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

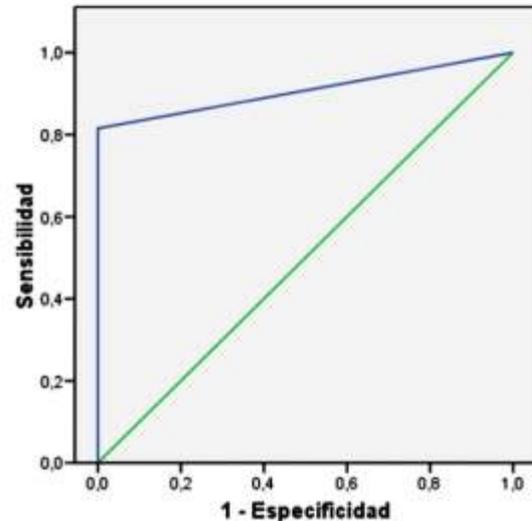
VARIABLES	ESCALA DE ALVARADO		TOTAL
	< 7 n (%)	≥ 7 n (%)	
Edad, años (X ± DE)*	32,23 ± 7,769	34,28 ± 11,618	33,8 ± 10,945
Sexo**			
Masculino	9 (25,0)	27 (75,0)	36 (100,0)
Femenino	4 (13,3)	26 (86,7)	30 (100,0)

(\*) Prueba "t" de Student; valor p=0,549.

(\*\*) Chi cuadrado; valor p=0,235.



**Figura 1.** Discriminación de la escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda. El área bajo la curva fue de 1,0 (100%).



**Figura 2.** Punto de corte de la escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda. 90,8% (0,908), con intervalos de confianza al 95% de 0,782 - 1,0.

**Tabla 2**  
**VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA DE ALVARADO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APENDICITIS EN ADULTOS**

ESCALA DE ALVARADO	APENDICITIS AGUDA POR DIAGNÓSTICO OPERATORIO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
≥ 7 puntos	53 (81,5)	0 (0,0)	53 (80,3)
< 7 puntos	12 (18,5)	1 (100,0)	13 (19,7)
<b>Total</b>	<b>65 (100,0)</b>	<b>1 (100,0)</b>	<b>66 (100,0)</b>

(\*) Test exacto de Fisher, valor p = 0.197

Sensibilidad: 81,5% (I.C. 95%: 69,6% - 89,7%).  
 Especificidad: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo positivo: 100,0% (I.C. 95%: 91,6% - 100,0%).  
 Valor predictivo negativo: 7,7% (I.C. 95%: 0,4% - 37,9%).

**Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis en adultos.** Se realizó el análisis de la Escala de Alvarado tomando en cuenta la totalidad de la muestra estudiada (n=66). Bajo esta premisa se obtuvo que la sensibilidad y especificidad fue de 81,5% (I.C. 95%: 69,6% - 89,7%) y 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%). El valor predictivo positivo y negativo fue 100,0% (I.C. 95%: 91,6% - 100,0%) y 7,7% (I.C. 95%: 0,4% - 37,9%). Este resultado varía en el análisis con el diagnóstico operatorio (Tabla 2).

**Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda no complicada - edematosa y supurada - en adultos.** Del total de pacientes con apendicitis no complicada (n=32), confirmada operatoriamente, la Escala de Alvarado presentó una sensibilidad y especificidad de 73,3% y 100%. El valor predictivo positivo y negativo observado fue 100% y 20%. No hubo relación significativa entre la escala y los hallazgos intraoperatorios (p=0,090726) (Tabla 3).

**Tabla 3**  
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA DE ALVARADO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APENDICITIS AGUDA NO COMPLICADA -EDEMATOSA Y SUPURADA- EN ADULTOS

ESCALA DE ALVARADO	APENDICITIS AGUDA NO COMPLICADA POR DIAGNÓSTICO OPERATORIO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
≥ 7 puntos	22 (73,3)	0 (0,0)	22 (25,0)
< 7 puntos	8 (26,7)	2 (100,0)	10 (75,0)
<b>Total</b>	30 (100,0)	2 (100,0)	32 (100,0)

(\*) Test exacto de Fisher, valor p=0,66667.

Sensibilidad: 73,3% (I.C. 95%: 58,0% - 89,7%).  
 Especificidad: 100,0% (I.C. 95%: 19,8% - 100,0%).  
 Valor predictivo positivo: 100,0% (I.C. 95%: 81,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo negativo: 20,0% (I.C. 95%: 3,5% - 55,8%).

**Tabla 4**  
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA DE ALVARADO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APENDICITIS AGUDA EDEMATOSA EN ADULTOS

ESCALA DE ALVARADO	APENDICITIS AGUDA EDEMATOSA POR DIAGNÓSTICO OPERATORIO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
≥ 7 puntos	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
< 7 puntos	1 (50,0)	1 (100,0)	2 (75,0)
<b>Total</b>	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)

(\*) Test exacto de Fisher, valor p=0,66667.

Sensibilidad: 50,0% (I.C. 95%: 2,7% - 97,3%).  
 Especificidad: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo positivo: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo negativo: 50,0% (I.C. 95%: 2,7% - 97,3%).

**Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis edematosa en adultos.** Se observaron en el intraoperatorio únicamente dos casos de apendicitis edematosa. La sensibilidad y especificidad fue 50,0% (I.C. 95%: 2,7% - 97,3%) y 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%) (Tabla 4).

**Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda supurada en adultos.** Hubo 28 pacientes con apendicitis aguda supurada confirmada en el intraoperatorio. La sensibilidad y espe-

cificidad de la Escala de Alvarado fue de 75,0% (I.C. 95%: 54,8% - 88,6%) y 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%). El valor predictivo positivo y negativo fue 100,0% (I.C. 95%: 80,8% - 100,0%) y 12,5% (I.C. 95%: 0,7% - 53,3%). Es relevante que en 7 casos (25%) la escala no contribuye al diagnóstico precoz de apendicitis (Tabla 5).

**Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda necrosada en adultos.** Hubo 25 pacientes con apendicitis aguda necrosada confirmados en el intraoperatorio. La sensi-

**Tabla 5**  
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA DE ALVARADO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APENDICITIS AGUDA SUPURADA EN ADULTOS

ESCALA DE ALVARADO	APENDICITIS AGUDA SUPURADA POR DIAGNÓSTICO OPERATORIO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
≥ 7 puntos	21 (75,0)	0 (0,0)	21 (72,4)
< 7 puntos	7 (25,0)	1 (100,0)	8 (27,6)
<b>Total</b>	<b>28 (100,0)</b>	<b>1 (100,0)</b>	<b>29 (100,0)</b>

(\*) Test exacto de Fisher, valor p=0,275862.

Sensibilidad: 75,0% (I.C. 95%: 54,8% - 88,6%).  
 Especificidad: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo positivo: 100,0% (I.C. 95%: 80,8% - 100,0%).  
 Valor predictivo negativo: 12,5% (I.C. 95%: 0,7% - 53,3%).

**Tabla 6**  
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA DE ALVARADO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APENDICITIS AGUDA NECROSADA EN ADULTOS

ESCALA DE ALVARADO	APENDICITIS AGUDA NECROSADA POR DIAGNÓSTICO OPERATORIO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
≥ 7 puntos	23 (92,0)	0 (0,0)	23 (88,5)
< 7 puntos	2 (8,0)	1 (100,0)	3 (11,5)
<b>Total</b>	<b>25 (100,0)</b>	<b>1 (100,0)</b>	<b>26 (100,0)</b>

(\*) Test exacto de Fisher, valor p = 0.11538.

Sensibilidad: 92,0% (I.C. 95%: 72,5% - 98,6%).  
 Especificidad: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo positivo: 100,0% (I.C. 95%: 82,2% - 100,0%).  
 Valor predictivo negativo: 33,3% (I.C. 95%: 1,8% - 87,5%).

**Tabla 7**  
**VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA DE ALVARADO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE APENDICITIS AGUDA PERFORADA EN ADULTOS**

ESCALA DE ALVARADO	APENDICITIS AGUDA PERFORADA POR DIAGNÓSTICO OPERATORIO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
≥ 7 puntos	10 (100,0)	0 (0,0)	10 (90,9)
< 7 puntos	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (9,1)
<b>Total</b>	10 (100,0)	1 (100,0)	11 (100,0)

(\*) Test exacto de Fisher, valor p=0,275862.

Sensibilidad: 100,0% (I.C. 95%: 65,5% - 100,0%).  
 Especificidad: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo positivo: 100,0% (I.C. 95%: 65,5% - 100,0%).  
 Valor predictivo negativo: 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%).

bilidad y especificidad fue 92,0% (I.C. 95%: 72,5% - 98,6%) y 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%). Como se trata de pacientes con diagnóstico de apendicitis necrosada, la Escala de Alvarado no tendría mayor relevancia (Tabla 6).

**Validez diagnóstica de la Escala de Alvarado en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda perforada en adultos.** Hubo 10 pacientes con apendicitis aguda perforada confirmada en el intraoperatorio. La sensibilidad y especificidad fue 100,0% (I.C. 95%: 65,5% - 100,0%) y 100,0% (I.C. 95%: 5,5% - 100,0%). En este caso la Escala de Alvarado no es aplicable (Tabla 7).

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados dentro de las primeras 24 horas. Se halló que el número de pacientes masculinos (n=36) y femeninos (n=30) fueron similares y la edad promedio fue de 33 años por lo que los resultados tienen validez.

Es más difícil diagnosticar a una paciente mujer con apendicitis aguda, ya que en el diagnóstico diferencial hay que incluir patología ginecológica, la cual además es muy diversa, aunada al hecho de que la inervación de la región pélvica no es muy clara al momento del examen clínico. También es un hecho conocido que la incidencia de la apendicitis internacionalmente es aproximadamente de una relación masculino/femenino de 1,4:1 como lo han demostrado en sus series, también Alvarado<sup>2</sup> en 1986 y Chan y Teo<sup>14</sup> en el 2001. Malik et al<sup>29</sup> en el 2005 encuentran en su serie que el 59% de los pacientes fueron mujeres. El tiempo de enfermedad que transcurre desde

el inicio de los síntomas hasta que se diagnostica la apendicitis aguda es importante, pues la demora en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento quirúrgico resulta en un incremento en la morbilidad relacionada a perforación, formación de abscesos, infección de herida operatoria y mayor estancia hospitalaria.

En el presente trabajo, la Escala de Alvarado evalúa en qué grado un modelo diagnóstico distingue a los pacientes con apendicitis aguda de aquellos que no la presentan<sup>28</sup>. Como medida de discriminación se utiliza el área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC). Si el área bajo la curva ROC vale 0,5 (50%) el modelo no se comporta mejor que el lanzamiento de una moneda. A partir de 0,7 (70%) el modelo se considera aceptable. El modelo propuesto de Alvarado alcanzó un área de 100% en el cuadro general. Una vez determinada la buena discriminación de la escala, de manera cualitativa, determinamos el punto de corte mayor de 7, de acuerdo a la literatura descrita por Velásquez et al<sup>24</sup>, donde encuentran, con respecto al puntaje obtenido de la Escala de Alvarado durante la valoración inicial en urgencias, que el 67% de los pacientes obtuvo igual o mayor puntaje que 7, el 22% entre 5-6 puntos y el 10% igual o menor a 4 puntos. Al 85% de la población se le realizó apendicectomía en forma urgente y el 15% fue ingresado a hospitalización. Durante la observación de los pacientes hospitalizados por sospecha hasta 12 horas, el 70% de los pacientes incrementó su puntaje a más de 7 puntos y el 30% no modificó su puntaje y permaneció con menos de 5 puntos; sin embargo todos fueron sometidos a apendicectomía, por lo que obtuvo una sensibilidad de 99%, especifi-

cidad de 62%, valor predictivo positivo de 92%, valor predictivo negativo de 93%, un cociente de probabilidad positivo de 2,6, cociente de probabilidad negativo de 0,02% y una exactitud de la prueba de 92% para el diagnóstico de apendicitis utilizando la Escala de Alvarado; concluyéndose que dicho sistema de puntuación es muy bueno en la predicción de esta patología y sin embargo no es específica al diagnóstico operatorio y/o anatomopatológico.

De este modo, al evaluar la escala en los 66 pacientes en quienes se aplicó, se observó que en el cuadro general la sensibilidad fue adecuada (81,5%) y que los valores predictivos positivos y negativos fueron del 100%. Pero se incluyeron 25 con diagnóstico de apendicitis necrosada y 10 con diagnóstico de apendicitis perforada.

La Escala de Alvarado debe ser útil para aquellos casos con apendicitis aguda edematosa y supurada, con la idea de evitar llegar a la fase de necrosis y/o perforación y tomar acciones para dicho fin. En el presente trabajo, de los 66 pacientes evaluados con sospecha de apendicitis aguda, 3% (n=2) y 42.4% (n=28) presentaron apendicitis edematosa y supurada respectivamente. Los pacientes con apendicitis necrosada y perforada fueron el 53,1% del total de casos evaluados en el presente estudio. En nuestro medio, la mayor parte de los pacientes con dolor abdominal agudo se automedican con analgésicos y evitan hasta el último momento ser hospitalizados por la ansiedad, temor y los costos que esto conlleva. Cuando acuden finalmente a cualquier dependencia hospitalaria, en su gran mayoría estas apendicitis han atravesado las dos primeras fases de evolución natural, edematosa y supurada, y esto se expresó en que en más de la mitad de los casos evaluados fue apendicitis necrosada y perforada.

Como lo mencionamos en el párrafo anterior, cuando analizamos la Escala de Alvarado por diagnóstico anatomopatológico, o como en este estudio por diagnóstico operatorio, encontramos 2 pacientes con hallazgo intraoperatorio de apendicitis aguda edematosa, con la característica de que cada uno presentaba una escala menor e igual a 7 puntos y menor de 7 puntos, respectivamente. Por tal motivo, la sensibilidad y valor predictivo negativo salió 50%, aunque presentó una gran especificidad y valor predictivo positivo del 100%. Sin embargo, hacer conclusiones en base a la escasa población de apendicitis aguda edematosa sería erróneo y sesgado por el menor número de casos.

Con respecto al grupo de pacientes con apendicitis aguda supurada (n=28), encontramos que la sensibilidad y especificidad fue de 75% y 100%. El hecho de que el valor predictivo positivo salga 100% indica que la probabilidad de que el paciente tenga apendicitis aguda, cuan-

do el resultado de la escala sea mayor e igual a 7 puntos, es predictivo solo en un 75%. Además, la especificidad de la escala fue de 100%, de tal manera que en aquellos pacientes con apendicitis aguda supurada, la escala descarta en casi la totalidad de los casos que se trate de un proceso apendicular, los que nos orientaría en la toma de decisiones. Sin embargo aún falta trabajar en el valor predictivo negativo, que fue muy bajo.

Cuando se evaluó la Escala de Alvarado en las apendicitis agudas complicadas, se encontró que en aquellos casos con apendicitis aguda necrosada (n=25), la sensibilidad y especificidad fueron muy altas (92% y 100% respectivamente), al igual que el valor predictivo positivo (100%). Estos resultados eran esperables, ya que la escala está basada en síntomas y signos clínicos; y obviamente a medida que avanza la historia natural de la apendicitis y esta se complica, dichos síntomas y signos son muchos más floridos y no deja mucha duda del cuadro clínico característico de esta patología. Es así que cuando se evaluó a los 10 pacientes con apendicitis aguda gangrenada, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo y positivo de la escala fue del 100%.

Últimamente se está utilizando mucho las ayudas diagnósticas de imágenes y biomarcadores para el diagnóstico precoz de muchas enfermedades. Sin embargo, esta situación puede volverse peligrosa en el sentido de volvernos muy dependientes de la tecnología o laboratorios especializados y así sentir que si no disponemos de los mismos no será fácil llegar a un diagnóstico. La Escala de Alvarado demuestra que la clínica sigue y seguirá siendo mandatoria en la toma de nuestras decisiones. Puede aplicarse en el estadio precoz en pacientes con dolor abdominal con sospecha de apendicitis, puede servir como una guía para decidir qué pacientes deben ser observados y cuáles deberían ser sometidos a cirugía. Los resultados obtenidos sugieren que hay puntos que se pueden mejorar de nuestro trabajo. La obtención de datos fue a partir de fuentes secundarias, de historias clínicas y no de la entrevista directa con el paciente, ya que el estudio fue retrospectivo. Además en un estudio retrospectivo no siempre es posible verificar los datos.

## CONCLUSIONES

Primera. La Escala de Alvarado tiene validez diagnóstica en la especificidad y valor predictivo positivo para apendicitis edematosa y supurada; pero no en la sensibilidad y valor predictivo negativo, por lo que serviría para el descarte mas no para el diagnóstico.

Segunda. La especificidad fue de 50% y 100 % para apendicitis edematosa y supurada y valor predictivo posi-

tivo de 100% para ambas y un valor predictivo negativo de 50% y 12,5%, respectivamente.

Tercera. En 25 pacientes el diagnóstico fue apendicitis necrosada y 10 perforada, por lo que la Escala de Alvarado no tuvo mayor relevancia.

## RECOMENDACIONES

Realizar otros trabajos sistemáticos sobre el tema en hospitales de la región considerando el diagnóstico precoz apendicitis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar C. Apéndice Cecal. En: Romero Torres (ed). Tratado de Cirugía Vol. II. 3ra Edición Edit. Medicina Moderna, Lima (Perú); 2000.
2. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 557-64.
3. Vargas A, Ortega L, Miranda P. Utilidad de la clínica en el diagnóstico de apendicitis. *Cir Ciruj* 1995; 63: 93.
4. Anderson R, Hugander A, Thulin A. Diagnostic accuracy and perforation rate in appendicitis: association with age and sex of the patient and with appendectomy rate. *Eur J Surg* 2006; 158: 37-41.
5. Anderson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2008; 91: 28-37.
6. Astroza, G, Cortez C, Pizarro H, Umaña. Assessment of clinical signs and symptoms in patients with acute appendicitis. *Rev Chil* 2009; 57:337-339.
7. Beltrán M, Villar R, Tapia TF, Cruces KS. Sintomatología atípica en 140 pacientes con apendicitis. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 269-74.
8. Bond GR, Tully SB, Chan LS, Bradley RL. Use of the Mantrel's score in childhood appendicitis: a prospective study of 187 children with abdominal pain. *Ann Emerg Med* 2000; 84: 81-6.
9. Cabrejos J, Novoa A, Iyo L, Román N. Factores causantes y consecuencias de la demora en el tratamiento quirúrgico de pacientes con apendicitis aguda en el Hospital de Apoyo de Chachapoyas entre 1995 y 2000. *Rev Med Hered* 2001; 12: 3-7.
10. Castro J, Quer X, Sala F, Estol N, Arrabal P, Guixá M, et al. Influencia de la edad y el sexo en el diagnóstico de la apendicitis aguda. *Cir Esp* 2006; 63: 123-7.
11. Condon R, Telford G. Apendicitis. En: Sabiston DC (ed). Tratado de patología quirúrgica Vol I. 14<sup>ava</sup> edición. Edit. Mc Graw Hill. Interamericana. 1991. p. 992-1005.
12. Coñoman H, Cavalla C, Reyes C, et al. Apendicitis Aguda en el Hospital San Juan de Dios. *Rev Chil Cir* 2004; 51: 176-83.
13. Dado G, Anania G, Bacarani U, Marcotti E, Donini A, Risaliti A et al. Application of a clinical score for the diagnosis of acute appendicitis in childhood. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1320-2.
14. Chan MY, Teo BS. The Alvarado Score and Acute Apendicitis. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30: 510-2.
15. Denizbasi A, Unluer E. The role of the emergency medicine resident using the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis compared with the general surgery resident. *Eur J Emerg Med* 2003; 10: 296-301.
16. Erikson S, Granstorm L, Caristrom A. The diagnostic value of repetitive preoperative analysis of c-reactive protein and TLC in patients with suspected acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 29: 1145-9.
17. Faife Faife B, Almeida Varela R, Fernández Zulueta A, Torres Peña R, Martínez Alfonso MA, Ruiz Torres J. Apendicectomía por vía videolaparoscópica y convencional: Estudio comparativo. *Rev Cubana Cir [revista en la Internet]*. 2006 Jun [citado 2012 Mar 14]; 45(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932006000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932006000200004&lng=es).
18. Gill B, Jenkins JR. Eficacia en Proporción al Costo en la Evaluación Inicial del Tratamiento de Cuadros Abdominales Agudos. En: Ricardo L. Rossi y Blake Cady. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica: Relación Costo/Beneficio en Cirugía. Edit. Mc Graw - Hill Interamericana; 1996. p. 71-81.
19. Borges PS, Carvalho Lima M, Falbo Neto GH. The Alvarado score validation in diagnosing acute appendicitis in children and teenagers at the Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP. *Rev. Bras. Saude Mater* 2006; 3 (4): 439-445.
20. Hale D, Molloy M, Pearl R, Schutt D, Jaques D. Appendectomy. A Contemporary Appraisal. *Annals of Surgery* 2007; 225: 252-61.
21. Hardin D. Acute appendicitis: review and update. *Am Fam Physician* 2009; 60: 2027-34.
22. Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg* 2007; 76: 418-9.
23. Körner H, Söndena K, Söreide JA, et al. The history is important in patients with suspected acute appendicitis. *Dig Surg* 2000; 17: 364-69.
24. Velázquez Mendoza D, Godínez C, Vázquez M. Evaluación prospectiva de la escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis aguda. *Rev Med Mexicana* 2010; 32 (1): 17-23.
25. Beltrán M, Villar R, Cruces KS. Application of a diagnostic score for appendicitis by health-related non physician professionals. *Rev Med Chile* 2009; 134: 39-47
26. Beltrán M, Villar R, Tapia TF. Score diagnóstico de apéndice: Estudio prospectivo, doble ciego, no aleatorio. *Rev Med Chile* 2004; 56 (6): 550-557.
27. Nyhus LM, Vitelio JM, Condon RE. Dolor abdominal, guía para el diagnóstico rápido. 2da edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2006. p. 73-81-103.
28. López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 2003; 5 (4): 229-235.
29. Malik Ka, Khan A, Waheed I. Evaluation of the Alvarado score in diagnosis of acute appendicitis. *Pak* 2005; 10: 392-4.

## Niveles de proteinuria de preeclámpticas y su asociación con el desarrollo de complicaciones neonatales \*

Proteinuria levels of preeclamptic and its association  
with development of neonatal complications

Walter David Abramonte Tene<sup>1</sup>,  
Francisca Elena Zavaleta Gutiérrez<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la asociación entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales.

**Material y método.** El presente estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, analizó a 60 pacientes hijos de madres preeclámpticas atendidos por el servicio de pediatría del Hospital de Apoyo II Sullana en el año 2011.

**Resultados.** En el presente estudio se encontró que el grupo etario materno predominante fue de los 20-35 años; el 53,3% de los recién nacidos fue de sexo femenino y la vía final del parto más frecuente fue la cesárea en un 86,7% de los casos, frente al 13,3% de parto vaginal. La prematuridad se presentó en el 43,3% frente al 46,7% para proteinuria leve y severa, respectivamente (IC 95%: 0,56 - 1,56); el bajo peso al nacer se presentó en 66,7% para el primero y 53,3% para el segundo grupo (IC 95%: 0,764 - 2,326) y el Apgar bajo al primer minuto fue de 13,3% para los expuestos, frente al 10 % de los no expuestos (IC 95%: 0,580 - 2,340). No se presentó Apgar bajo a los 5 minutos. No se encontró significación estadística en ninguna complicación neonatal evaluada. ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones.** No existe asociación estadística significativa entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales.

**Palabras clave:** Proteinuria. Complicaciones neonatales.

\* Recibido: 30 de mayo del 2012; aprobado: 30 de octubre del 2012.

<sup>1</sup> Médico cirujano. Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

<sup>2</sup> Médico asistente del Departamento de Neonatología del Hospital de Belén de Trujillo. Profesora auxiliar de Pediatría de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

## ABSTRACT

**Objective.** To determine the association between levels of proteinuria in preeclamptic patients and development of neonatal complications.

**Materials and methods.** This observational, analytical, retrospective cohort study analyzed 60 patients born to preeclamptic mothers in the service of Pediatrics Hospital de Apoyo II Sullana in year 2011.

**Results.** In the present study we found that maternal age group was predominantly the 20 - 35 years. 53,3% of the infants were female. The final route of parturition was more frequent in a caesarean section 86,7% of cases, versus 13,3% for vaginal parturition. Prematurity was present in 43,3% versus 46,7% for mild and severe proteinuria, respectively (CI 95%: 0,56 - 1,56). The low birth weight occurred in 66,7% for the first group and 53,3% for the second group (IC 95%: 0,764 - 2,326). Low Apgar at first minute was 13,3% for those exposed compared to 10% of the unexposed (CI 95%: 0,580 - 2,340). They didn't show low Apgar at 5 minutes. No statistical significance was found in any neonatal complications evaluated. ( $p > 0,05$ ).

**Conclusions.** There's not statistically significant association between levels of proteinuria in preeclamptic patients and the development of neonatal complications.

**Key words:** Proteinuria. neonatal complications.

## INTRODUCCIÓN

La denominada fetopatía por preeclampsia-eclampsia (FPE) se define por el conjunto de alteraciones observadas en niños recién nacidos de madres con preeclampsia-eclampsia. Tales alteraciones pueden ocasionar efectos adversos en el crecimiento, desarrollo y la homeostasis del feto, que pueden ocurrir en la vida fetal durante el trabajo del parto y en la etapa neonatal.<sup>1</sup>

En el líquido amniótico de los hijos de madres preeclámpticas disminuyen las cifras de glucosa y de potasio, aumentan las de cloruros, úrea y nitrógeno; por lo que puede haber deterioro del producto con una menor reserva fetal durante el trabajo de parto.<sup>1</sup>

La proteinuria en las gestantes forma parte indispensable junto a la presión arterial elevada (PA  $\geq$  140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación) del diagnóstico de preeclampsia, la misma que puede ser determinada a través de la medición del nivel de proteinuria en orina de 24 hrs ( $>$  300 mg/día), a través del estudio de tiras colorimétricas (mayor a 1+) o la medición de proteinuria/creatinuria, la cual tiene una buena correlación con la proteinuria medida en 24 hrs.<sup>2,3</sup>

La proteinuria secundaria al daño glomerular es una manifestación del daño endotelial extenso en la preeclampsia, forma parte de las investigaciones fundamentales realizadas por los profesionales sanitarios en atención primaria y especializada para controlar la gravedad de la enfermedad y pronosticar complicaciones en mujeres con preeclampsia.<sup>4,5,6</sup>

Chesley, referenciado por Cunningham et al<sup>3</sup>, concluyó de manera acertada que en su ausencia el diagnóstico de preeclampsia es cuestionable. El grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente durante cualquier período de 24 hrs; por lo tanto, una muestra única obtenida al azar puede no demostrar proteinuria importante.

Mc Cartney et al, también referenciado por Cunningham et al<sup>5</sup>, en su extenso estudio de muestras de biopsia renal obtenidas a partir de embarazadas hipertensas, encontró proteinuria cuando fue evidente la lesión glomerular. Es importante saber que tanto la proteinuria como las alteraciones en el estudio histológico de glomérulos aparecen en etapas tardías de su evolución, evidenciándose clínicamente solo cerca del final de un proceso fisiopatológico encubierto que puede empezar en etapas tan tempranas como la implantación.

The National High Blood Pressure Education Program Working Group recomienda que el diagnóstico de la proteinuria se base en la recolección de orina de 24 horas, con el fin de disminuir los falsos positivos y/o negativos.<sup>7</sup> A su vez, Meyer et al<sup>8</sup> informaron que la cuantificación de la proteinuria mediante tira sumergible no fue exacta y recomendaron mediciones en orina de 24 hrs.

La revisión frecuente de las enfermedades hipertensivas del embarazo, especialmente de la preeclampsia, es de suma importancia en el mundo, por las consecuencias maternas y perinatales que ocasionan. La preeclampsia

en el Perú es la segunda causa de muerte materna, representando el 17 a 21% de muertes.<sup>4</sup> Es la primera causa de muerte materna en los hospitales de EsSalud del país y en Lima ciudad<sup>9</sup> y es causa principal de restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU).<sup>10</sup>

A nivel mundial, la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal.<sup>11,12</sup> La incidencia mundial fluctúa desde el 2% hasta el 13%. Para la gran mayoría de autores se presenta con repercusiones negativas para el feto y la madre en el terreno de la mortalidad, así como la morbilidad del neonato, contribuyendo al Apgar bajo y desnutrición fetal.<sup>13</sup>

Hernández et al<sup>13</sup>, en el Hospital Docente Ginecoobstétrico de Matanzas-Cuba, realizaron el estudio "Repercusión de la enfermedad gravídica en los indicadores de morbimortalidad materno y perinatal", durante 1986-1993, encontrando que 392 neonatos tuvieron morbilidad en el 34,8% de la casuística, quedando 735 en el 65,2% sin morbilidad. La morbilidad por bajo peso correspondió al 80,1% con 314 casos. Referente a la morbilidad por recuento de Apgar bajo (0-6) englobamos 78 casos en el 19,9%.

Huamán y Zapata<sup>14</sup> realizaron un estudio sobre "Ultrasonografía doppler color en preeclampsia severa como marcador de severidad" en 56 pacientes con diagnóstico clínico de preeclampsia severa que cursaban gestaciones entre 26 y 38 semanas. Se encontró retardo de crecimiento intrauterino en 85,7% de casos, oligohidramnios en 36%. El 86% de casos culminaron con una gestación menor de 34 semanas, debido a la mala evolución del cuadro clínico materno fetal y en todos los casos hubo compromiso del flujo al estudio doppler, así como alteración en los parámetros de laboratorio como son el ácido úrico y proteinuria. En conclusión en el 70% de pacientes con preeclampsia severa se encontró alteración del flujo arterial al estudio doppler.

En el Hospital de Apoyo II de Sullana, Lozada<sup>15</sup> realizó el estudio titulado: "Enfermedad hipertensiva del embarazo como factor de riesgo en la morbimortalidad perinatal", concluyendo que las patologías con mayor frecuencia son hiperbilirrubinemia; luego le sigue la hipoglucemia, la sepsis neonatal, la enfermedad de membrana hialina, el síndrome de aspiración de líquido meconial y la asfixia neonatal. La prematuridad está estrechamente asociada con el hecho de presentar hipertensión inducida por la gestación. Las madres con enfermedad hipertensiva tienen el doble de probabilidad de tener un hijo prematuro.

Históricamente, la proteinuria se ha utilizado como un marcador de lesión renal, tanto en patologías crónicas

como son la diabetes mellitus y la HTA, así como en cuadros no crónicos como lo es la preeclampsia.<sup>16</sup>

La asociación entre proteinuria y resultados fetales adversos fue destacada por primera vez por Page and Christianson<sup>17</sup> y desde entonces, el aumento de excreción de proteinuria en mujeres con preeclampsia ha estado asociado generalmente con resultados adversos maternos y fetales. Sin embargo, los estudios diagnósticos primarios que evalúan la asociación entre el incremento en los niveles de proteinuria y los resultados maternos y fetales, por lo general no se han realizado con un tamaño de muestra lo suficientemente amplio para proporcionar estimaciones concretas de precisión de los cocientes de probabilidad de complicaciones adversas maternas y fetales.

Ritz et al<sup>18</sup> realizaron un estudio en el Reino Unido, con 83 pacientes con diagnóstico de preeclampsia, el que indica que la detección y cuantificación de la proteinuria es una parte integral del diagnóstico y la evaluación de la gravedad y la presencia de proteinuria significativa (> 300 mg/día), asociada con mayores riesgos maternos y fetales entre las mujeres embarazadas. A su vez, determina que la estimación de la exactitud del valor predictivo de la proteinuria en la predicción de complicaciones maternas y fetales ayuda a la gestión clínica mediante la identificación de las mujeres con más alto riesgo de complicaciones y las que necesitan tratamiento agresivo, y las mujeres con menor riesgo en quienes las intervenciones innecesarias pueden ser evitadas.

Newman et al<sup>19</sup> evaluaron a 209 pacientes con diagnóstico de preeclampsia admitidas en la División de Medicina Materno-Fetal de la Universidad de Kentucky en el 2003, las cuales fueron englobadas en tres grupos: proteinuria leve (<5 gr/día), proteinuria severa (5 - 9,9 gr/día), proteinuria masiva ( $\geq 10$  gr/día), con el fin de evaluar las complicaciones perinatales. Las preeclámpticas con proteinuria masiva fueron admitidas en etapas más tempranas de la gestación ( $30,9 \pm 3,3$  semanas promedio) y subsecuentemente, sus neonatos tuvieron peso al nacer más bajo ( $1377 \pm 500$  gr); las pacientes con proteinuria leve tuvieron más posibilidades de llegar al término de la misma ( $33,0 \pm 3,2$  semanas promedio), así como el peso al nacer fue mayor ( $1867 \pm 777$ gr). Los neonatos del grupo de proteinuria masiva eran más propensos a ser admitidos en la UCI neonatal (92,7% frente a 74,4%), así como a presentar síndrome de distress respiratorio que los del grupo de proteinuria leve o severa (73,2% frente a 45,6% y 58,1% respectivamente).

Furukawa et al<sup>20</sup>, en su estudio publicado en el 2006, en la Universidad de Miyazaki, realizaron una evaluación

retrospectiva que abarcó 79 mujeres embarazadas con preeclampsia y 19 mujeres embarazadas con hipertensión gestacional (GH). La preeclampsia fue clasificada en 2 grupos de acuerdo a los niveles de proteinuria ( $\geq 3$  o  $< 3$  + en tira colorimétrica): proteinuria severa (UP;  $n=35$ ) y leve UP ( $n=44$ ) al momento del parto, encontrándose que los hijos de pacientes con proteinuria severa tuvieron edad gestacional significativamente menor ( $p<0,05$ ) y con bajo peso al nacer ( $p<0,05$ ) comparado con preeclampsia leve y HIG. La prevalencia de RCIU en preeclampsia severa fue significativamente mayor que en HIG (54% - 21%,  $P<0,05$ ); sin embargo no se encontró diferencias en la prevalencia de RCIU entre preeclampsia leve y preeclampsia severa (43% - 54%,  $p=0,03$ ). A su vez, los pacientes con proteinuria severa presentaron con mayor frecuencia desaceleraciones tardías recurrentes antes del parto. El análisis de regresión logística mostró que el empeoramiento de la proteinuria (odds ratio 5,5) y RCIU (OR: 3,8) incrementaron el riesgo de desarrollar desaceleraciones tardías recurrentes.

Thangaratinam et al<sup>21</sup> realizaron una revisión sistemática publicada en el 2009, donde se evaluaron 16 artículos con un total de 6749 mujeres con niveles de proteinuria estimados por tira reactiva, proteinuria medida en 24 hrs o relación proteinuria/creatinuria como un predictor de complicaciones de preeclampsia para determinar los niveles de proteinuria como factor de complicaciones materno-fetales. El resumen de cociente de probabilidad de resultados para el nivel umbral de 5 g/24 hrs que evaluó mortinatos, muertes neonatales y admisión a la UCI neonatal mostró que el nivel de proteinuria era un pobre predictor de complicaciones maternas y fetales en mujeres con preeclampsia. También ha destacado la necesidad de estudios prospectivos amplios y bien diseñados sobre esta importante cuestión con la esperanza de ampliar futuras investigaciones.<sup>21</sup>

El presente estudio se basa en la determinación de los niveles de proteinuria en las preeclámpticas y su relación con las complicaciones neonatales. La investigación se realizó en el Hospital de Apoyo II de Sullana, debido a su condición de centro de atención obstétrica y neonatal referencial del Ministerio de Salud en la zona norte de nuestro país, porque atiende a un sector representativo de población de bajos recursos y a la considerable población de preeclámpticas, lo que nos ha permitido obtener una muestra adecuada y significativa.

Siendo la preeclampsia la segunda causa de muerte materna en nuestro país después de la hemorragia y la primera causa de RCIU, se pretende evaluar el riesgo de desarrollar complicaciones neonatales a través del

estudio de los niveles de proteinuria materna, pues en nuestro medio no se dispone de estudios que asocian la proteinuria secundaria al daño del endotelio glomerular materno con la alteración del desarrollo fetal.

Teniendo en cuenta la importante labor en cuanto al manejo de preeclámpticas y su morbimortalidad materno-perinatal en el centro hospitalario de Sullana, se ha creído conveniente realizar el siguiente estudio para subsanar la falta de estudios similares en nuestra zona, no obstante que la proteinuria es uno de los principales criterios diagnósticos de preeclampsia e indicador de complicación materno perinatal. Asimismo, ampliar nuestro conocimiento para una mejor atención, diagnóstico y manejo de neonatos hijos de madres preeclámpticas.

## ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales en pacientes hospitalizadas en el Servicio de Pediatría del Hospital de Apoyo II Sullana en el año 2011?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales en pacientes atendidas en el área de pediatría del Hospital de Apoyo II de Sullana en el periodo de estudio.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la edad gestacional, peso al nacer y Apgar promedio más frecuente en hijos de madres preeclámpticas.
2. Determinar la frecuencia de complicaciones neonatales en recién nacidos, hijos de madres preeclámpticas con proteinuria severa.
3. Determinar la frecuencia de complicaciones neonatales en recién nacidos hijos de madres preeclámpticas con proteinuria leve.

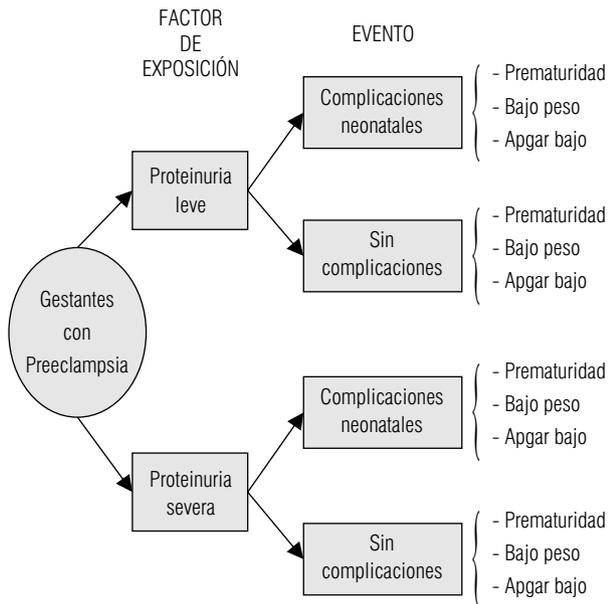
## HIPÓTESIS

**Ho:** No existe asociación entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales.

**H1:** Existe asociación entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio de cohortes, transversal y observacional, evaluó a todos los recién nacidos hijos de madres preeclámpticas atendidos por el Servicio de Pediatría del Hospital de Apoyo II, de Sullana, en el año 2011.



## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

#### Cohorte 1 (expuesta)

- Pacientes recién nacidos, hijos de madres preeclámpticas, atendidos por el Servicio de Pediatría del Hospital de Apoyo II, de Sullana, entre enero y diciembre del 2011, cuyas madres presentaron proteinuria severa.
- Pacientes cuyas madres presentaron datos en la historia clínica del valor de proteinuria medida en 24 horas, la misma que fue recolectada 2 días antes y 2 después tras el parto, quienes fueron atendidas por el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital de Apoyo II de Sullana.
- Historias clínicas de la madre y el recién nacido con datos completos y confiables.

#### Cohorte 2 (no expuesta)

- Pacientes recién nacidos, hijos de madres preeclámpticas, atendidos por el Servicio de Pediatría del Hospital de Apoyo II de Sullana entre enero y diciembre del 2011, cuyas madres presentaron proteinuria leve.

- Pacientes cuyas madres presentaron datos en la historia clínica del valor de proteinuria medida en 24 horas, la misma que fue recolectada durante 2 días antes y 2 después tras el parto, quienes fueron atendidas por el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital de Apoyo II de Sullana.
- Historias clínicas de la madre y el recién nacido con datos completos y confiables.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos hijos de madres preeclámpticas productos de parto extra hospitalario.
- Madres preeclámpticas con embarazo múltiple, diabetes mellitus, hipertensión crónica o proteinuria secundaria a glomerulopatía pre gestacional.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.

### TAMAÑO MUESTRAL

La fórmula de tamaño muestral consideró dos proporciones poblacionales.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 p(1-p)(r+1)}{(d)^2 (r)}$$

Donde:

$Z\alpha$  = Coeficiente de confiabilidad con un nivel de confianza  $\alpha$  de 95% y un error de 5%. Este valor corresponde a 1,96

$Z\beta$  = Coeficiente de confiabilidad con un poder  $\beta$  de 99% y un error de 1%. Este valor corresponde a 2,326.

$p_2$  = Proporción de pacientes expuestas al factor de riesgo que desarrollan prematuridad. Basándonos en la literatura, esta proporción fue de 72,8% (0,728).<sup>22</sup>

$p_1$  = Proporción de pacientes no expuestas al factor de riesgo que desarrollan prematuridad. Basándonos en la literatura, esta proporción fue de 17,5% (0,175).<sup>22</sup>

$r$  = Razón o relación entre  $n_1/n_2$ . Para propósitos del presente trabajo esta relación fue de 1:1.

$d$  = Es la diferencia entre  $p_2$  y  $p_1$ .

$$d = 0,728 - 0,175$$

$$d = 0,553$$

$p$  = Proporción total de pacientes, que resulta de la siguiente ecuación:

$$p = \frac{p_2 + p_1(r)}{(r) + 1}$$

$$p = \frac{(0.728)+(0.175)(1)}{(1)+1}$$

$$p = 0,45$$

**Desarrollando:**

$$n = \frac{(1.96+2.33)^2 (0.45) (0.55) (1+1)}{(0.553)^2 (1)}$$

$$n = \frac{(18.41)(0.45)(0.55)(2)}{(0.30)(1)}$$

Finalmente se obtuvo una población de 30 pacientes para cada grupo, es decir un total de 60 pacientes.

### MÉTODO DE SELECCIÓN

Muestreo al azar simple (sorteo según lista de historias clínicas que forman parte de la población muestral).

### DEFINICIONES OPERACIONALES

#### PROTEINURIA EN 24 HORAS

**Conceptual:** Se definió como la presencia de proteínas en orina tras la recolección en 24 horas, la cual debe ser mayor a 300 mg/día para confirmación diagnóstica de preeclampsia.<sup>23</sup>

**Operacional:**

< 2g/día (Leve).

≥ 2g/día (Severa).

#### EDAD GESTACIONAL AL NACER

**Conceptual:** es el tiempo expresado en semanas que ha transcurrido durante la gestación, determinado a través de la escala de Capurro.<sup>24</sup>

**Operacional:**

< 37 semanas (Pre término).

37 a 41 semanas (A término).

> 41 semanas (Post Término).

#### PESO AL NACER

**Conceptual:** es la primera medición del peso del feto o recién nacido hecha después del nacimiento. Dicho peso debe ser tomado preferentemente dentro de la primera hora de vida, antes de que ocurra la pérdida postnatal importante de peso.<sup>24,25</sup>

**Operacional:**

< 2500 g (Bajo peso al nacer).

2500 - 3999 g (Normo peso).

>4000 g (Sobrepeso).

### APGAR

**Conceptual:** test que permite la valoración del estado cardiorrespiratorio y neurológico del recién nacido y de las respuestas a las medidas de reanimación. Se valoró el Apgar al minuto y a los 5 minutos.<sup>25</sup>

**Operacional:** 7 - 10 puntos (Normal).

< 7 puntos (Bajo).

### PROCEDIMIENTOS

Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión estipulados. Con la finalidad de recoger la información necesaria, se diseñó un formulario específico para evaluar las variables en estudio. Dicho formulario constó de diversos parámetros, entre los cuales se incluyeron: Niveles de proteinuria de madres preeclámpticas, edad gestacional, Apgar al 1 y 5 minutos, peso al nacer, vía de nacimiento, edad materna y sexo del recién nacido.

Se accedió a la base de datos del Sistema de Información Perinatal (SIP 2000) y se obtuvo el número de cada una de las historias clínicas de preeclámpticas admitidas durante el año 2011, las mismas que fueron asignadas según el muestreo aleatorio determinado. Se revisó la historia clínica materna y, a su vez, la historia perinatal del recién nacido hijo de madre preeclámptica seleccionada, presentes en el servicio de archivos del Hospital de Apoyo II Sullana. Las historias clínicas escogidas formaron parte de la evaluación aplicada mediante el formulario diseñado especialmente para medir su calidad, tomando los datos de utilidad necesarios para la aplicación del mismo. La información obtenida fue organizada adecuadamente y clasificada de acuerdo a los criterios evaluados, permitiéndose su tabulación, análisis y finalmente su interpretación. Los resultados obtenidos y previamente sistematizados, se plasmaron mediante la elaboración de un informe final, en el que se incluyeron la presentación de tablas, cuadros y gráficos estadísticos.

### PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se utilizó el programa SPSS versión 15.0. Se procedió a hallar el riesgo relativo (R.R.) con su intervalo de confianza al 95% para determinar la fuerza de asociación entre las variables. Se incluyó en el estudio el test no paramétrico de independencia de criterios: Chi cuadrado para determinar la asociación entre variables. Además se diseñó tablas de doble entrada y gráficos, medias, porcentajes y desviación típica.

## ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio se aplicó teniendo en cuenta los lineamientos éticos de la investigación científica divulgados por la Organización Mundial de la Salud. Asimismo, los lineamientos de la Normativa de Aspectos Éticos, Legales y Metodológicos para su uso por los comités de ética para trabajos de investigación<sup>26</sup> del Ministerio de Salud del Perú - 2010. En el presente estudio se respetó el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú - 2007<sup>27</sup>, realizándose con el permiso de las autoridades competentes del Hospital de Apoyo II Sullana. Se mantuvo la confidencialidad y estricta reserva de la identidad de los pacientes y de los respectivos resultados de los exámenes de laboratorio realizados en ellos.

## RESULTADOS

### Características generales de los sujetos en estudio.

El grupo en estudio presentó las siguientes características generales: respecto a la edad de la madre, el 60,0% estuvo comprendida entre 20 y 35 años, un 25,0% menores de 20 años y 15,0 % mayores de 35 años. La terminación del parto fue cesárea en el 86,7% de los casos; se reportó 53,3% de neonatos de sexo femenino. Se presentó Apgar menor de 7 al primer minuto en el 11,7%; a los 5 minutos todos se recuperaron. Asimismo se presentó bajo peso en el 60% y prematuridad en el 40% de los casos (Tabla 1).

**Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y prematuridad.** La prematuridad estuvo presente en el 43,3 % de los expuestos a proteinuria severa y en el 46,7% en los no

Tabla 1  
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS  
SUJETOS EN ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS	Nº	%
EDAD DE LA MADRE		
< 20	15	25,0
20 - 35	36	60,0
> 35	9	15,0
TERMINACIÓN DEL PARTO		
Cesárea	52	86,7
Vaginal	8	13,3
SEXO DEL RECIÉN NACIDO		
Femenino	32	53,3
Masculino	28	46,7
APGAR AL PRIMER MINUTO		
Bajo (< 7)	7	11,7
Normal (7 a más)	53	88,3
APGAR AL QUINTO MINUTO		
Bajo (< 7)	0	0,0
Normal (7 a más)	60	100,0
PESO DEL RECIÉN NACIDO		
Bajo Peso	36	60,0
Normo Peso	24	40,0
EDAD GESTACIONAL		
< 37 Semanas	27	45,0
37 y más	33	55,0

expuestos, no existe asociación estadística significativa, el RR=0,935 no es significativo ( $p > 0,05$ ) (Tabla 2; gráfico 1).

**Edad gestacional promedio para ambos grupos.** En el grupo de recién nacidos expuestos tuvieron una edad gestacional promedio de  $36 \pm 1,16$  semanas, y en el grupo de no expuestos  $36,1 \pm 1,13$  semanas, no habiendo diferencia significativa entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabla 3).

**Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y bajo peso al nacer.** El bajo peso se presentó en el 66,7 % de los expuestos a proteinuria  $\geq 2$  g/día y en el 53,3% en los no expuestos no existe asociación estadística significativa, el RR = 0,1333 no es significativo ( $p > 0,05$ ) (Tabla 4; gráfico 2).

**Peso al nacer promedio para ambos grupos.** El grupo de recién nacidos expuestos tuvo un peso al nacer promedio de  $2236 \pm 258$  gr, y en el grupo de no expuestos  $2403 \pm 255$  gr, no habiendo diferencia significativa entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabla 5).

**Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y apgar al primer minuto.** El Apgar bajo al primer minuto se presentó en el 13,3 % de los expuestos a proteinuria severa y en el 10% en los no expuestos no existe asociación estadística significativa. El RR=1,165 no es significativo ( $p > 0,05$ ) (Tabla 6; Gráfico 3).

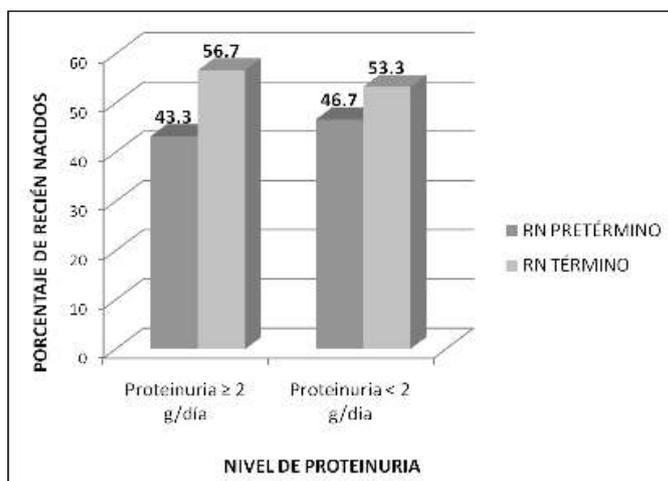
**Promedio del Apgar al primer minuto para ambos grupos.** El puntaje obtenido en el Test de Apgar al primer minuto fue de 7,9 y 8 puntos, para los RN expuestos y no expuestos, respectivamente, no mostrando diferencia significativa entre los promedios ( $p > 0,05$ ) (Tabla 7).

**Tabla 2**  
DISTRIBUCIÓN DE RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS A MADRES PRECLÁMPTICAS SEGÚN NIVEL DE PROTEINURIA Y PREMATURIDAD

PRETÉRMINO	EXPUESTO		NO EXPUESTO	
	Proteinuria $\geq 2$ g/día		Proteinuria $< 2$ g/día	
	Nº	%	Nº	%
PRESENTE	13	43,3	14	46,7
AUSENTE	17	56,7	16	53,3
TOTAL	30	100,0	30	100,0

RR = 0,935      IC 95 %: (0,56 1,56)

$X^2 = 0,067$       p = 0,79



**Gráfico 1.** Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y prematuridad.

**Tabla 3**  
**EDAD GESTACIONAL PROMEDIO PARA AMBOS GRUPOS**

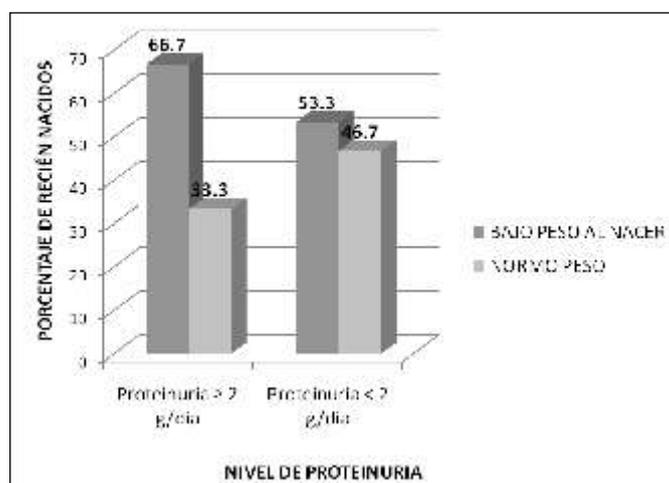
RECIÉN NACIDOS	EDAD GESTACIONAL	t	p
Expuestos	36,0 ± 1,16 Sem	0,71	0,24
No Expuestos	36,1 ± 1,13 Sem		

**Tabla 4**  
**DISTRIBUCIÓN DE RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS A MADRES PRE ECLÁMPTICAS SEGÚN NIVEL DE PROTEINURIA Y BAJO PESO AL NACER**

BAJO PESO AL NACER	EXPUESTO Proteinuria ≥ 2 g/día		NO EXPUESTO Proteinuria < 2 g/día	
	Nº	%	Nº	%
	PRESENTE	20	66,7	16
AUSENTE	10	33,3	14	46,7
TOTAL	30	100,0	30	100,0

RR = 1,333      IC 95 %: (0,764 2,326)

X<sup>2</sup> = 1,111      p = 0,292



**Gráfico 2.** Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y bajo peso al nacer.

**Tabla 5**  
**PESO AL NACER PROMEDIO PARA AMBOS GRUPOS**

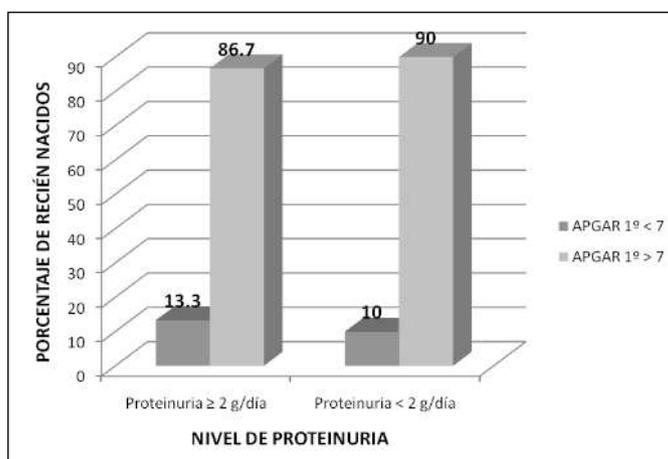
RECIÉN NACIDOS	PESO AL NACER	t	p
Expuestos	2236 ± 258 gr	0,18	0,43
No Expuestos	2403 ± 255 gr		

**Tabla 6**  
**DISTRIBUCIÓN DE RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS A MADRES PRE ECLÁMPTICAS**  
**SEGÚN NIVEL DE PROTEINURIA Y APGAR AL PRIMER MINUTO**

APGAR 1° < 7	EXPUESTO		NO EXPUESTO	
	Proteinuria ≥ 2 g/día		Proteinuria < 2 g/día	
	Nº	%	Nº	%
PRESENTE	4	13,3	3	10,0
AUSENTE	26	86,7	27	90,0
TOTAL	30	100,0	30	100,0

RR = 1,165      IC 95 %: (0,580 2,340)

X<sup>2</sup> = 0,167      p = 0,687



**Gráfico 3.** Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y apgar al primer minuto.

**Tabla 7**  
**PROMEDIO DEL APGAR AL 1º MINUTO PARA AMBOS GRUPOS**

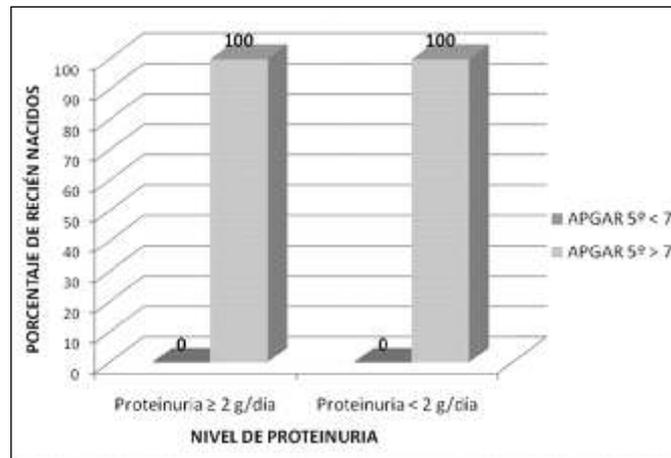
RECIÉN NACIDOS	APGAR AL 1 MIN	t	P
Expuestos	7,9 ± 0,45 ptos	0,169	0,433
No Expuestos	8,0 ± 0,5 ptos		

**Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y Apgar al quinto minuto.** Respecto al Apgar al quinto minuto fue mayor o igual a 7 en todos los recién nacidos expuestos y no expuestos a Proteinuria ≥ 2 g/día (Tabla 8; gráfico 4).

**Promedio del Apgar al quinto minuto para ambos grupos.** El puntaje obtenido en el Test de Apgar al quinto minuto fue de 8,8 y 9,1 puntos, para los RN expuestos y no expuestos, respectivamente, no evidenciándose diferencia significativa entre los promedios (p > 0,05) (Tabla 9).

**Tabla 8**  
**DISTRIBUCIÓN DE RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS A MADRES PREECLÁMPTICAS**  
**SEGÚN NIVEL DE PROTEINURIA Y APGAR AL QUINTO MINUTO**

APGAR 5° < 7	EXPUESTO		NO EXPUESTO	
	Proteinuria ≥ 2 g/día		Proteinuria < 2 g/día	
	Nº	%	Nº	%
PRESENTE	0	0	0	0
AUSENTE	30	100,0	30	100,0



**Gráfico 4.** Distribución de recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas según nivel de proteinuria y apgar al quinto minuto.

**Tabla 9**  
**PROMEDIO DEL APGAR AL 5° MINUTO PARA AMBOS GRUPOS**

RECIÉN NACIDOS	APGAR A LOS 5 MIN	t	P
Expuestos	8,8 ± 0,22 ptos	1,300	0,099
No Expuestos	9,1 ± 0,22 ptos		

## DISCUSIÓN

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica, de causa desconocida, que afecta aproximadamente al 3-5% de las mujeres embarazadas, constituyendo una de las principales causas de morbilidad materno-perinatal<sup>12</sup>. A la luz del conocimiento actual, no parece probable que esta enfermedad pueda ser prevenida, por lo que nuestra preocupación debe estar orientada a la identificación de los factores de riesgo, para que sobre ellos se realice diagnóstico precoz, manejo adecuado y oportuno.<sup>11</sup>

Esta patología ocupa el segundo lugar como causa de muerte materna<sup>4</sup> en nuestro país; pero, además de esta complicación extrema, esta enfermedad es causal de otras repercusiones tanto a nivel materno como del recién nacido, que es motivo de hospitalizaciones prolongadas y repercusiones económicas para la familia, los establecimientos de salud y el país en general. En el Perú, el estudio de Sánchez<sup>39</sup>, publicado en el 2006, menciona que en los últimos años la frecuencia de trastornos hipertensivos desde leves a severos han ido en aumento reportándose desde 4,8%, 5,36%, 6,6%, hasta 7,31% desde el año 1985 a 1995.

En el Hospital de Apoyo II de Sullana se atendieron un total de 4585 partos en el año 2011. Según el Sistema de Información Perinatal SIP 2000, presentándose un total de 413 preeclámpticas. Esto constituye un 9% de los partos atendidos en dicho nosocomio, frecuencia de presentación que supera lo reportado por la literatura nacional e internacional. Esto podría explicarse debido a una sobrestimación del número de preeclámpticas, ya que se ha encontrado que en ciertas historias clínicas evaluadas con diagnóstico de preeclampsia no se realizó la determinación de proteinuria necesaria para su confirmación diagnóstica como tal, incluso en otras el valor de proteinuria era menor a 300 mg/día; cifra considerada diagnóstica.

La edad materna estuvo comprendida en su mayoría (60%) entre 20 y 35 años, similar a lo publicado en diversos estudios,<sup>28,29,30,31</sup> en los que el mayor porcentaje de gestantes se encontraban en edades óptimas para la reproducción, **con valores que alcanzan hasta el 77,9%**. En relación con la vía del nacimiento, la cesárea constituyó la principal vía, en un 86,7% de los casos, en concordancia con lo publicado en la *American Journal of Obstetrics and Gynecology*<sup>32</sup> y por Ching-Ming et al.<sup>33</sup> En ambos estudios el parto fue en su mayoría por cesárea, en el 75% y 87,3%, respectivamente. Esto se debería a que la progresión del embarazo podría conllevar a un incremento en el riesgo de complicaciones materno-perinatales, teniendo en cuenta la gravedad de la preeclampsia al momento del diagnóstico. En el hospital de Sullana se opta en su mayoría por la cesárea electiva o de emergencia debido al alto índice de morbilidad materno-perinatal conocido en ese centro hospitalario, lo que conlleva a un manejo más agresivo por parte de los médicos. No hubo mayores diferencias en cuanto al sexo, reportándose 53,3 % de neonatos de sexo femenino, en concordancia con lo reportado en la bibliografía.<sup>31,34</sup> Con respecto a la edad gestacional promedio para ambos grupos fueron de  $36,0 \pm 1,16$  semanas y  $36,1 \pm 1,13$  semanas y el peso promedio fue de  $2236 \pm 258$  gramos y  $2403 \pm 255$  gramos para expuestos y no expuestos respectivamente, siendo a su vez no significativo. Estos resultados difieren con los de Newman<sup>19</sup> en que la edad gestacional promedio fue de  $33,0 \pm 3,2$  semanas y  $31,9 \pm 3,2$  semanas y el peso promedio reportados es de  $1867 \pm 777$  gramos y  $1561 \pm 563$  gramos para proteinuria leve y severa, respectivamente, teniendo como dato a su vez una  $P < 0,05$ ; sin embargo, hay que considerar que en dicho estudio el nivel de corte fue de 5gr/día, mayor que el tomado por nuestro estudio; la diferencia étnica y/o otros factores, asimismo podrían intervenir en la génesis y el inicio de la preeclampsia en edades más tempranas de la gestación.

La prematuridad, definida como recién nacidos menores de 37 semanas, es considerada como la causa más importante de la mortalidad neonatal. Se presentó en 27 de los 60 pacientes evaluados, encontrándose que el 46,7% fueron hijos de madres con proteinuria leve frente a 43,3% de madres con proteinuria severa. Barreto<sup>31</sup> presenta resultados similares encontrando prematuridad en el 55,8% de los hijos de madres con preeclampsia severa.

El bajo peso al nacer es debido básicamente a una disminución del flujo útero placentario presente en las pacientes con preeclampsia<sup>38</sup>, y de modo secundario, a infartos placentarios, que impiden la perfusión sanguínea de la placenta en 50 a 65% por lo que el feto no alcanza a cubrir sus necesidades nutricias.<sup>12</sup> En nuestra investigación, el bajo peso se presentó en el 66,7 % de los recién nacidos expuestos a madres preeclámpticas con proteinuria  $\geq 2$  g/día, similar a lo reportado por Barreto et al<sup>31</sup> en Lima-Perú en el Instituto Materno Perinatal, donde el 61,6% de las gestantes con preeclampsia y proteinuria mayor o igual 2 g/día, presentaron bajo peso al nacer. Por otro lado, la literatura internacional reporta cifras tan dispares que oscilan entre el 27,5%<sup>12</sup> y el 77,59%<sup>30</sup> de recién nacidos de madres con preeclampsia severa con peso inferior a los 2 500 g. Asimismo, nosotros encontramos recién nacidos con bajo peso en el 53,3% de los nacidos de madres con proteinuria entre 300 mg y 2 g/día, datos similares a los publicado por Orderique et al<sup>11</sup> con un 40,3% y Hernández et al<sup>13</sup> con un 42,7%.

El Apgar menor de 7 al primer minuto se presentó en el 13,3% de los recién nacidos de gestantes preeclámpticas con proteinuria  $\geq 2$  g/día; así mismo, los estudios mencionan incidencias que van desde el 5%<sup>23</sup> hasta el 38,9%<sup>11</sup> para recién nacidos de gestantes preeclámpticas con proteinuria entre 300 mg y 5 g/día.

En el presente estudio, a los 5 minutos todos los recién nacidos se recuperaron, pues no se reportó Apgar al quinto minuto menor a 7 y su explicación se debería que por el estrés y la exposición prolongada a la disminución del flujo sanguíneo útero placentario, los fetos tienen maduración a edad más temprana.<sup>34</sup> Podemos observar que nuestros resultados están acorde con un estudio publicado por Barreto<sup>31</sup>, donde sólo se presentó en 3 casos para 3,9 % de la casuística de depresión neonatal, considerada para ese estudio como Apgar menor o igual a 6 al quinto minuto; y lo publicado por Meredith et al<sup>36</sup> en el 2011, con una incidencia del 3,5% para el grupo de estudio en pacientes preeclámpticas. Por tanto, la frecuencia de Apgar bajo a los 5 minutos es baja, debido a que esto se presentaría básicamente en pacientes complicadas en las que se añade desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, lo cual produce anoxia fetal.<sup>38</sup>

Al comparar los promedios de los valores de Apgar estos fueron de  $7,9 \pm 0,45$  puntos al minuto y  $8 \pm 0,5$  puntos a los 5 minutos para el grupo de los expuestos y de  $8 \pm 0,5$  puntos al minuto y  $9,1 \pm 0,22$  puntos a los 5 minutos para el grupo de los no expuestos, evidenciándose puntajes de apgar promedios dentro de los valores normales, debido a la baja frecuencia de presentación de apgar bajo en ambos grupos. Se evidencia, a su vez, que la recuperación de los neonatos con Apgar bajo al minuto, en el presente estudio es total, ya que al momento del nacimiento pueden existir múltiples eventos que producen una hipoxia transitoria y reversible que repercute en el Apgar al minuto del nacimiento como son compresiones de cabeza fetal, compresiones y circulares de cordón umbilical y otras, mientras que cuando existe un Apgar bajo a los 5 minutos de vida es expresión de causa de hipoxia fetal mucho más seria como son el sufrimiento fetal agudo o crónico, trauma fetal intra-parto, accidentes placentarios, etc.<sup>38</sup>

Diversos estudios,<sup>11,13,22,35,37</sup> tanto a nivel nacional como internacional, han establecido una correlación entre la morbimortalidad neonatal, severidad del cuadro y parámetros perinatales, tales como la edad gestacional, el bajo peso al nacer, valores bajos de Apgar, entre otros. Esos estudios determinan que la gravedad de la preeclampsia está asociada a un incremento del riesgo de complicaciones, evaluando mujeres con preeclampsia leve, severa, eclampsia y grupos controles. Tales estudios, sin embargo, valoran de manera general la gravedad teniendo en cuenta los parámetros establecidos para definirlos dentro de los grupos de gravedad<sup>22</sup> y no directamente con lo relacionado a la proteinuria. Con respecto a los valores de proteinuria esas investigaciones mantienen diferentes niveles de corte para severidad de acuerdo a la literatura revisada, los mismos que son de 5gr/día<sup>18,19,22,25</sup> o 2 gr/día<sup>23,31,40,41</sup>, cifra última considerada en el presente trabajo. Esto debido a que, al evaluar las historias clínicas de las pacientes preeclámpticas en el servicio de archivos del hospital, se encontró un número bastante reducido de pacientes con proteinuria mayor a 5 gr/día, lo que ocurría de manera similar en años previos, número de preeclámpticas que no superaron a 5 o 6 por año. En estudios previos se observó que el valor promedio de proteinuria de preeclampsia severa eran de 3,3 gr/día para un estudio<sup>22</sup> y para otro<sup>14</sup> fue de  $1,78 \pm 1,16$  gr/día con un rango desde 0,11 a 4,9 gr/día, cifras que se encuentran por debajo de 5 gr/día. En el Perú se han realizado estudios como el publicado en el 2002 por Barreto<sup>31</sup> en el que el punto de corte mostrado para severidad de preeclampsia fue de 2 gr/día.

Según los resultados encontrados en nuestro estudio, al comparar los dos grupos de proteinuria menor a 2

gr/día y mayor o igual a 2 gr/día no se encontró diferencias significativas en la morbilidad neonatal definida por prematuridad, bajo peso al nacer y Apgar bajo. La severidad de la preeclampsia según el nivel de proteinuria no mostró diferencias significativas en cuanto al desarrollo de complicaciones neonatales; esto se corrobora con el estudio publicado en el año 2003 por la Universidad de Kentucky<sup>19</sup> que, al valorar los niveles de proteinuria con una corte de 5 gr/día, no se encontró diferencias significativas en cuanto al desarrollo de complicaciones materno-perinatales, pese a una diferencia tan amplia en los niveles de proteinuria. Incluso, en el estudio publicado por la Universidad de Chile en el 2007<sup>22</sup>, en el que evaluó la repercusión materno-perinatal según preeclampsia leve y severa, clasificada por los parámetros generales de preeclampsia incluyendo un corte de proteinuria de 5 gr/día, se encontró diferencia significativa en cuanto a que las pacientes con preeclampsia severa tenían mayor riesgo de desarrollar complicaciones materno-perinatales que aquellas con preeclampsia leve, sin embargo al mostrar los promedios de proteinuria para cada grupo, estos fueron de 0,6 mg/24 hrs y 3,3 mg/24 hrs para preeclampsia leve y severa respectivamente; por tanto la proteinuria por sí sola no cumpliría con el requisito de severidad, lo que los resultados estarían influenciados básicamente por los otros parámetros de severidad.

Esto se ve reflejado en el estudio de biopsias renales realizado por Mc Cartney<sup>5</sup>, en el que afirma que la proteinuria y las alteraciones en el estudio histológico de glomérulos aparecen en etapas tardías de su evolución. Asimismo, una revisión<sup>35</sup> afirma que la preeclampsia puede cursar sin proteinuria en sus formas leves. A su vez se ha podido determinar que hasta en un 15-20% de los pacientes con síndrome de HELLP puede estar ausente la proteinuria.<sup>35</sup>

En cuanto a la obtención de la muestra de proteinuria, en el hospital de Sullana, en la mayoría de las pacientes preeclámpticas se obtuvo de la muestra entre 12-24 hrs tras la cesárea. Cabe señalar que la admisión de las pacientes en su mayoría por emergencia, se programa su parto por cesárea de emergencia, no realizándose la determinación y clasificación de gravedad preparto, lo que apoyaría los resultados encontrados.

No existe una medida capaz de prevenir la preeclampsia dado que a la fecha su etiología permanece incierta; sin embargo, sólo un control prenatal adecuado y periódico ofrece la ventaja de un diagnóstico temprano y en consecuencia un tratamiento oportuno de las complicaciones asociadas a esta entidad tan frecuente en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

Primera. La edad gestacional y el peso al nacer promedio para ambos grupos fueron de  $36,0 \pm 1,16$  semanas y  $2236 \pm 258$  gramos para el grupo expuesto y  $36,1 \pm 1,13$  semanas y  $2403 \pm 255$  gramos para el grupo no expuesto.

Segunda. El Apgar promedio al minuto y 5 minutos fue de  $7,9 \pm 0,45$  puntos y  $8 \pm 0,5$  puntos para los expuestos y de  $8 \pm 0,22$  y  $9,1 \pm 0,22$  para los no expuestos.

Tercera. La prematuridad se presentó en el 43,3% en el grupo de los expuestos frente al 46,7% de los no expuestos. (p: 0,79).

Cuarta. El bajo peso al nacer se presentó en el 66,7% de los expuestos frente al 53,3% de los no expuestos. (p: 0,292).

Quinta. El Apgar bajo al minuto se presentó en el 13,3% de los expuestos, frente al 10% de los no expuestos. No se reportó Apgar bajo a los 5 minutos. (p: 0,687).

Sexta. No existe asociación estadística significativa entre los niveles de proteinuria de pacientes preeclámpticas y el desarrollo de complicaciones neonatales.

## RECOMENDACIONES

Uno de los principales obstáculos para realizar el presente trabajo fue que un gran número de preeclámpticas no tenía reporte de proteinuria de 24 horas, hecho que limitó la inclusión de dichas pacientes en este estudio. Por tanto, se recomienda realizar la obtención de proteinuria en todas las pacientes con sospecha de preeclampsia. En cuanto a la obtención de orina para la determinación de proteinuria en 24 hrs, en casi todos los casos se realizó a las 12-24 hrs tras el parto. Esto podría cambiarse e iniciarse la recogida de orina en URPA en aquellas pacientes postoperadas de emergencia, que constituyen la mayoría de los casos, para así poder tener datos más fidedignos de los niveles de proteinuria.

Considerando el tiempo de la obtención de proteinuria en 24 horas, que podría traer resultados adversos mayores para el feto y la madre, se recomienda el screening de las pacientes utilizando la relación proteinuria/creatinuria, que tiene una buena correlación con la proteinuria de 24 horas, a diferencia que esta se realizaría en una muestra al azar.

Asimismo se observó en un grupo reducido de pacientes cierta disparidad en los datos mostrados por el Sistema Informático Perinatal y la historia clínica perinatal, por tanto se recomienda una mayor precisión en cuanto al llenado de datos en el SIP 2000.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Gómez M., Danglot-Banck C. El neonato de madre preeclámptica. *Rev Mex de Ped* 2006; 73 (2): 82-88.
- Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with Preeclampsia. *J Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 2004; 16: 275-279.
- Rodby RA, Rohde R, Sharon Z, Pohl M, Bain R, Lewis E, et al. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:904-909.
- Pacheco J. Preeclampsia/Eclampsia reto para el Ginecoobstetra. *Acta méd. peruana* 2006; 23 (2): 100-111.
- Cunningham FG, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. *Obstetricia de Williams*. 22ed. Mc Graw Hill Interamericana; 2006. p. 761-798.
- Ferris T, Herdson P, Dunnill M, Radcliffe M. The kidney in toxemia of pregnancy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *J Clin Invest.* 1969; 48(9): 469-526.
- Ministerio de Salud Costarricense. Departamento de farmacoe epidemiología. Criterios clínicos y recomendaciones basadas en la evidencia para la construcción de guías de práctica clínica. Tratamiento de la Hipertensión en el embarazo. 2005.
- Merviel P et al. Physiopathology of preeclampsia: links with implantation disorders. Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115:134-47.
- Sánchez S. Análisis de la mortalidad materna en la DISA V Lima Ciudad. Periodo 2000-2004. Dirección de Epidemiología. DISA V Lima Ciudad.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Working Group on Research on hypertension during pregnancy. Department of Health and Human Services. 2001.
- Pinedo A, Orderique L. Complicaciones materno perinatales de la preeclampsia eclampsia. *Sociedad Peruana de Ginecología y Obstetricia.* Enero 2001; 1: 41-47.
- Flores G, Lino M, López M. Morbilidad y Mortalidad en neonatos de madres con Preeclampsia severa. *Rev Mex Pediatría* 2002; 69:14-18.
- Hernández C. Repercusión de la Enfermedad Hipertensiva gravídica en los indicadores de morbilidad perinatal y materna. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 1996; 22.
- Huamán G, Zapata S. Ultrasonografía doppler color en preeclampsia severa como marcador de severidad. *Acta Médica Peruana* 2001; XVIII (3): 109-113.
- Lozada J. Enfermedad Hipertensiva del embarazo como factor de riesgo en la morbimortalidad perinatal en el hospital de apoyo de Sullana, en el periodo de Enero a Diciembre del 2006. [Tesis para optar el título de Médico cirujano]. Biblioteca de la Facultad de Medicina Humana – Universidad Nacional de Piura; 2007.
- Gómez C, Zeledón F, Ulate G. Proteinuria: Fisiología y Fisiopatología Aplicada. *Acta Médica Costarricense.* 2007; 49: 83-88.
- Page E, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester on the impact of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 740-746.

18. Ritz D, Agarwal M, Pathan J, Obineche E. Predicting Proteinuria in hypertensive pregnancies whit urinary protein creatinine or calcium creatinine ratio. *Journal of Perinatology*. 2007; 27 (5): 272-277.
19. Newman M, Robichaux A, Stedman C, Jalkle R, Fontenot M, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 188 (1): 264-8.
20. Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T. Intrapartum late deceleration develops more frequently in pre-eclamptic women with severe proteinuria. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2006; 32 (1); 68-73.
21. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan K, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Medicine* 2009, 7:10 doi:10.1186/1741-7015-7-10.
22. Parra M, San Martín A, Valdés E, Hasbún J, Quiroz V, Schepeler M, et al. Espectro clínico de la Preeclampsia: estudio comparativo de sus diversos grados de severidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007; 72 (3): 169-175.
23. Huarte M, Modroño A, Larrañaga C. Conducta ante los estados hipertensivos del embarazo. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 (1): 91-103.
24. Arevalo S, Mango E, Mierez E, Ramirez R, Orellano A, Suden M, et al. Definiciones y conceptos en estadísticas de salud. Dirección de Estadística e Información en salud; Buenos Aires- Argentina; 2005.
25. Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido: guía técnica Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva – Lima: Ministerio de Salud; 2007.
26. Ministerio de Salud del Perú. Normativa de Aspectos Éticos, Legales y Metodológicos para su uso por los Comités de Ética para Trabajos de Investigación; 2010.
27. Colegio Médico el Perú. Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú 2007.
28. Saadat M, Marzoughian S, Habibi G, Sheikhvatan M. Maternal and Neonatal Outcomes in women with preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007; 46 (3): 255-9.
29. González G, García A, Hernández, D, Hernández J, Suárez R. Algunos factores epidemiológicos y obstétricos de la enfermedad hipertensiva gravídica. *Rev Cubana Obstet Ginecol [en línea]* 2003 [18 de octubre de 2005]; 29(1). Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29\\_1\\_03/gin04103.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_1_03/gin04103.htm)
30. Balestena J, Fernández R, Hernández A. Comportamiento de la preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001; 27(3):226-32.
31. Barreto S. Preeclampsia severa, eclampsia y síndrome de HELLP: Características Maternas y Resultado Neonatal. Unidad de Cuidados Intensivos Maternos. Instituto Materno Perinatal. Lima, Perú 1999-2000. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001; 27(3): 226-32.
32. Bramham K, Briley A, Seed P, Poston L, Shennan A, Chappell L. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 512.e1-9.
33. Liu Ch, Cheng P, Chang Sh. Maternal Complications and Perinatal Outcomes Associates with Gestacional Hypertension and Several Preeclampsia in Taiwanese Women. *J Formos Med Assoc* 2008; 107 (2): 129-138.
34. García A, Ojalvo C, Claire J, Sánchez C, Viruez I. Morbilidad materna y perinatal por enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. *Hospital Materno Infantil Germán Urquidi. Revista de inv. e Info. en Salud*. 2006; 2(1).
35. Sánchez A, Sánchez V, Bello M, Somoza M. Enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev Cub Med Int Emerg* 2004; 3 (1) 62-96.
36. Vázquez A, Reina G, Román P, Guzmán R, Méndez A. Trastornos hipertensivos del embarazo. Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". *Rev Cubana Med* 2005; 44 (3-4).
37. Cruz M, Gao W, Hibbard J. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 260. e1 - 9.
38. Ulanowicz M, Parra K, Rozas G, Monzón L. Hipertensión gestacional. Consideraciones generales, efectos sobre la madre y el producto de la concepción. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2005; 152: 19-22.
39. Sánchez S. Epidemiología de la Preeclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2006; 52 (4): 213-218.
40. Malvino E, Masciocchi M. Pacientes con Eclampsia y Preeclampsia grave admitidos en una unidad de cuidados intensivos. *Obst. y Ginec. Lat. Americ*. 2007; 65(2).
41. Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Secretaría de Salud. 4 Edición. 2007. ISBN-970-721-306-X.



## Validez de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana\*

Validity of C-reactive protein in the diagnosis of early neonatal sepsis

Candy Natalí Vences Rosales<sup>1</sup>, Juan Carlos Ramírez Larriviery<sup>2</sup>,  
Edgar Fermín Yan - Quiroz<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la validez de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo positivo.

**Material y método.** El presente estudio observacional, analítico, seccional, de pruebas diagnósticas, analizó información de 60 recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal temprana hospitalizados en las unidades de cuidados intermedios y cuidados intensivos de neonatología del HVLE en enero-diciembre del 2011.

**Resultados.** La sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo en este trabajo fue de 63% (I.C. 95%: 29% - 96%) y 69% (I.C. 95%: 57% - 82%). El valor predictivo positivo y negativo fue 24% (I.C. 95%: 6% - 42%) y 92% (I.C. 95%: 84% - 100,0%). Con respecto a los cocientes de probabilidad, los de positivo y negativo fueron de 2,03 (I.C. 95%: 1,04 - 3,99) y 0,24 (I.C. 95%: 0,06 - 0,42). No se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se asoció la proteína C reactiva con el hemocultivo en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana ( $p=0,114$ ). Al evaluar a los pacientes usando la curva ROC encontramos que el área bajo la curva fue de 0,12 (71,2%) con intervalos de confianza al 95% entre 0,484 - 0,939.

**Conclusiones.** La prueba PCR es una prueba que puede llegar a discriminar bien, sin embargo su impacto diagnóstico es aún bajo.

**Palabras clave:** Proteína C reactiva. Sepsis neonatal temprana.

\* Recibido: 30 de mayo del 2012; aprobado: 30 de octubre del 2012.

<sup>1</sup> Médico cirujana. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

<sup>2</sup> Médico asistente del Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo.

<sup>3</sup> Médico cirujano. Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

## ABSTRACT

**Objective.** Determine the validity of C-reactive protein in the diagnosis of early neonatal sepsis confirmed by positive blood culture.

**Materials and methods.** This research, observational, analytical, sectional, diagnostic tests, analyzed data from 60 infants with clinically suspected early neonatal sepsis hospitalized in intermediate care and intensive care neonatal units of HVLE in January-December 2011.

**Results.** The sensitivity and specificity of C-reactive protein in the diagnosis of early neonatal sepsis confirmed by blood culture in this study was 63% (CI 95%: 29% - 96%) and 69% (CI 95%: 57% - 82%). The positive and negative predictive value was 24% (95% CI: 6% - 42%) and 92% (CI 95%: 84% - 100,0%). With respect to likelihood ratios, the positive likelihood ratio and negative were 2,03 (CI 95%: 1,04 - 3,99) and 0,24 (CI 95%: 0,06 - 0,42). There was no statistically significant when C-reactive protein was associated with blood culture in diagnosis of early neonatal sepsis ( $p=0,114$ ). When we evaluate patients using ROC curve, we found that the area under the curve was 0,712 (71,2%) with confidence intervals at 95% from 0,484 to 0,939.

**Conclusions.** The C-reactive protein is a test that can get to discriminate well, but its diagnostic impact is still low.

**Key words:** C-reactive protein. Early neonatal sepsis.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el recién nacido. En efecto, el neonato y el lactante, por diversas causas, entre las que se incluye la falta de maduración de su sistema inmune, están sujetos a sufrir infecciones por bacterias, virus, protozoos y hongos que, en conjunto, alcanzan incidencias cercanas al 5% de los nacimientos.<sup>1</sup>

La sepsis es una condición iniciada por un patógeno -mediada por citocinas- en la cual se alteran la homeostasis inmune, inflamatoria y la coagulación. La evolución de la enfermedad y los síntomas clínicos dependen de un complejo y delicado equilibrio entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios. Las citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, el FOMIN) y los factores de crecimiento (IL-3, MCA) y sus mediadores secundarios, como el óxido nítrico, tromboxanos, leucotrienos, factor activador de plaquetas, las prostaglandinas y complemento causan la activación de la cascada de la coagulación, la cascada del complemento, y la producción de prostaglandinas, leucotrienos, proteasas y oxidantes. La mayoría de las complicaciones a corto plazo (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica -SIRS-, y coagulación intravascular diseminada -CID, un shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica - MODS) y las complicaciones a largo plazo (las vías respiratorias, el crecimiento y las secuelas neurológicas) de la sepsis neonatal se asocian estrechamente a los efectos de estos mediadores, no compensados por una

adecuada síntesis de la lucha contra las citocinas inflamatorias, como TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, TGF- $\beta_2$ .<sup>2</sup>

La sepsis neonatal es un síndrome caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica (*sepsis clínica*), que se confirma al aislarse en el hemocultivo bacterias, hongos o virus (*sepsis confirmada*) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Se describe en el recién nacido dos modelos de sepsis: la *sepsis temprana* en las primeras 72 horas de vida y la *sepsis tardía* del cuarto día en adelante. Las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo de infección varían en la sepsis temprana y tardía. Los factores predisponentes de sepsis temprana son la infección ovular, la prematurez, el bajo peso al nacer y las malformaciones congénitas.<sup>3</sup>

En la literatura se describe la frecuencia de múltiples signos y síntomas en la sepsis neonatal, pero los datos acerca del valor predictivo son aún insuficientes para tener una buena probabilidad diagnóstica. Cuando esta sintomatología se presenta simultánea o sucesivamente en pocas horas se hace el diagnóstico de lo que habitualmente se llama "sospecha de sepsis". De acuerdo con la firmeza de esa sospecha se comienza con la realización de pruebas para comprobar la sepsis y se plantea o no la administración de antibióticos hasta tener la confirmación del cultivo. Moyer llama a esta etapa "umbral de acción", que se define como la probabilidad de enfermedad, donde el médico realiza una intervención solicitando exámenes o comenzando un tratamiento porque considera que es más beneficioso que nocivo. La clínica y

las pruebas de laboratorio para detectar sepsis, evaluando las modificaciones que produce el germen en el huésped, no se manifiestan inmediatamente que aquel entra en el organismo, sino que tienen un período latente variable.<sup>3,4</sup>

Los hemocultivos convencionales tienen una sensibilidad baja, aproximadamente entre el 30 y 40% y los resultados se obtienen después de 48 a 72 h de la inoculación. Esta baja sensibilidad se relaciona fundamentalmente con los pequeños volúmenes de sangre que se extraen (aproximadamente entre 0,5 y 1 mL), sobre todo en los recién nacidos de muy bajo peso, que son los más afectados por esta entidad, y con el uso de antibióticos profilácticos en la madre durante el parto.<sup>4</sup> Kellogg ha encontrado que el resultado del cultivo tiene un promedio de 28 horas (rango: entre 11 y 96 horas). En 88% de los casos el cultivo fue positivo antes de las 48 horas. El mismo autor refiere que el número de unidades formadoras de colonias por centímetro cúbico de sangre fue de diez o menos en 68% de la muestra, esto hace que el volumen de la muestra sea importante y debe ser consignado en la extracción.<sup>5</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es el reactivo de fase aguda más ampliamente estudiado hasta ahora; es una globulina que forma un precipitado cuando se combina con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*. Está compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados, que activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas y actúa en la primera línea de defensa inmunológica.<sup>6</sup> Su sensibilidad es baja para el diagnóstico precoz de la sepsis, debido al tiempo relativamente largo, 6-8 horas después del estímulo, necesario para la síntesis, el pico se observa a las 24 horas y la vida media es de 19 horas.<sup>2</sup>

La prueba cualitativa de PCR no ofrece ventajas significativas respecto al índice leucocitario. Sin embargo, los valores de PCR cuantitativa, sobre todo cuando se repiten, son muy específicos y tienen una buena sensibilidad. Además, las mediciones seriadas pueden ser útiles en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Dos valores seriados de PCR < 1 mg/L, con exclusión de la investigación poco después del nacimiento, tienen un 99% de valor predictivo negativo. A pesar de la temprana sensibilidad reducida, la PCR sigue siendo el índice preferido en la mayoría de las UCIN.<sup>2</sup>

En general, los marcadores bioquímicos en el período neonatal precoz tienen limitada sensibilidad y especificidad, en parte por la inmadurez inmunológica fisiológica de esta etapa, que provoca resultados falsos negativos, y por la presencia de otras afecciones neonatales en los primeros días de vida, como el síndrome de dificultad

respiratoria grave, la hipoxemia, la aspiración de líquido amniótico meconial y los traumatismos del parto, los cuales pueden producir resultados falsos positivos.<sup>6-10</sup> Aunque la proteína C reactiva fue descrita hace más de 70 años y su uso está ampliamente difundido, se siguen publicando artículos que exploran su utilidad, mientras otros proponen reemplazarla por otros mediadores de respuesta inflamatoria aguda.<sup>11-17</sup>

En un estudio de pruebas diagnósticas de PCR en diagnóstico de infección neonatal, donde se siguió a 1002 recién nacidos, Benitz et al<sup>18</sup> encontraron que los niveles de PCR con tres muestras seriadas tenían sensibilidad del 97,8% y 98,1% para sepsis comprobada o probable y el 88,9% y 97,5% para sepsis demostrada en los episodios de aparición temprana y tardía. El valor predictivo negativo para la PCR fueron 99,7% y 98,7% para la sepsis tanto comprobada o probable y para la sepsis demostrada en los episodios de aparición temprana y tardía.

Coronell et al<sup>19</sup>, en una revisión bibliográfica sobre sepsis neonatal, refieren que los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana probada y 43% en sepsis tardía probadas; sin embargo, niveles elevados de PCR tienen alta probabilidad de originarse por procesos infecciosos. Mencionan que el valor predictivo negativo para sepsis temprana y tardía luego de tres valores de PCR normales es de 99,7% y 98,7%. Siendo poco probable que luego de dos valores menores de 10mg/L a las 8 y 48 horas de nacido se presente sepsis; por lo que sugieren que luego de obtener PCR negativas seriadas se debe suspender antibióticos.

Moretti et al<sup>1</sup>, en un estudio sobre interleuquina-6, receptor soluble de interleuquina-2 y proteína C reactiva como marcadores de sepsis neonatal, realizado en el servicio de Neonatología y área de laboratorio del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la Ciudad de Córdoba en Argentina, encontraron para la proteína C reactiva una sensibilidad del 41%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 100%, concluyendo que el PCR asociado a la sospecha clínica y otras pruebas auxiliares aumenta la eficacia diagnóstica y aporta a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos.<sup>1</sup>

La sepsis representa una de las principales entidades patológicas en el período neonatal que aún requiere apoyo en el diagnóstico de pruebas bioquímicas, debido a que la clínica no suele ser patognomónica y el rendimiento de los hemocultivos sigue siendo bajo debido a las técnicas de obtención de muestras.

En los servicios de neonatología de la ciudad de Trujillo se cuenta con pocos marcadores bioquímicos de infección y no se ha estudiado el valor predictivo de estos en el diagnóstico de sepsis neonatal precoz. Por lo tanto, la siguiente investigación es fundamental para conocer el rendimiento diagnóstico de una prueba tan solicitada en nuestro medio como es la proteína C reactiva para evaluar si es correcto plantear un manejo precoz en función a los resultados de esta prueba. Por esta razón se decidió realizar esta investigación en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

## FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la validez predictiva de sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo positivo de la proteína C reactiva?

## OBJETIVOS

### GENERAL

Determinar la validez de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo positivo en recién nacidos del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray atendidos en el período enero-diciembre del 2011.

### ESPECÍFICOS

1. Determinar la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en pacientes atendidos en el HVLE.
2. Determinar los valores predictivo positivo y negativo de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en pacientes atendidos en el HVLE.
3. Determinar los coeficientes de probabilidad positiva y negativa de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en pacientes atendidos en el HVLE.
4. Determinar la curva de ROC de la proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

## HIPÓTESIS

**H<sub>0</sub>**: La proteína C reactiva no es una prueba válida en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

**H<sub>a</sub>**: La proteína C reactiva es una prueba válida en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

## MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio observacional, analítico, seccional, de pruebas diagnósticas, analizó información de recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal temprana hospitalizados en las unidades de cuidados intermedios y cuidados intensivos de neonatología del HVLE en enero-diciembre del 2011.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Historias clínicas de recién nacidos con sospecha clínica de sepsis neonatal temprana.
2. Historias clínicas de recién nacidos a quienes se les realizó proteína C reactiva y hemocultivo antes del inicio del tratamiento antibiótico.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Historias clínicas de recién nacidos sin sospecha clínica de sepsis neonatal temprana.
2. Historias clínicas de recién nacidos sin exámenes de laboratorio: proteína C reactiva, hemocultivo.
3. Historias clínicas ilegibles, incompletas, extraviadas.

## TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño de la muestra se determinó utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 pq}{E^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.89)(0.11)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{0.37609}{0.0025}$$

$$n = 150$$

Donde:

**Z** = Constante con un grado de confianza de 95% = 1,96.

**p** = 0,89 (89%) Sensibilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.<sup>18</sup>

**q** = 1 - p (0,11).

**E** = Error tolerado = 5%.

**n** = Número de pacientes (150).

Sin embargo, se utilizó la fórmula de ajuste de muestra debido a que según las estadísticas del sistema informático de gestión hospitalaria del HVLE solamente

se presentaron 96 casos (N) de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana (código CIE-10: P36) durante el período enero-diciembre del 2011.

La muestra ajustada se simboliza con la letra n y su fórmula es como sigue:

$$n = \frac{n}{1 + n/N}$$

donde N = Número de la población.

$$n = \frac{150}{1 + (150/90)} = 59$$

## MÉTODOS DE SELECCIÓN

Se utilizó el muestreo probabilístico aleatorio simple. Se hizo una lista con todos los recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión y con ayuda de la computadora se eligieron números aleatorios para formar una lista con los pacientes que formaron parte de la muestra.

## DEFINICIONES OPERACIONALES

### • Sepsis neonatal temprana

**SIRS** en la presencia de o como resultado de la **infección** presunta o probada que se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida de un recién nacido.<sup>3,22-25</sup>

- **SIRS:** La presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, siendo por lo menos uno de ellos la temperatura o el recuento de leucocitos anormal:
  - Temperatura central  $>38,5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ .
  - Taquicardia (FC  $>180$  en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos, o elevación persistente inexplicable durante un período de tiempo de 0,5 a 4 horas) o bradicardia (FC  $<100$  en ausencia de estímulos externos vagales, drogas  $\beta$ -bloqueadoras o enfermedad cardíaca congénita, o de lo contrario la depresión persistente e inexplicable en un período de tiempo de 0,5 horas).
  - Frecuencia respiratoria  $>50$ , o ventilación mecánica por un proceso agudo no relacionado con enfermedad subyacente neuromuscular o recepción de anestesia general.
  - Recuento de leucocitos elevado ( $>34 \times 10^3/\text{mm}$ ), o disminuido ( $<5 \times 10^3/\text{mm}$ , no secundario a quimioterapia) o 10% de neutrófilos inmaduros.

- **Infección:** Infección presunta o probada (por cultivo positivo, coloración del tejido específico o reacción de en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección. La evidencia de la infección incluye hallazgos positivos en el examen clínico, de imagen o pruebas de laboratorio (por ejemplo, las células blancas de la sangre en un fluido corporal normalmente estéril, víscera perforada, radiografía de tórax compatible con neumonía, petequias o púrpura, o púrpura fulminante).

### • Proteína C reactiva

Reactante de fase aguda no específico, compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados, que activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas y actúa en la primera línea de defensa inmunológica.<sup>6,16,20,21</sup>

**Positivo:** PCR  $>10$  mg/L.

**Negativo:** PCR  $<10$  mg/L.

### • Hemocultivo

Es un método diagnóstico en medicina empleado para detectar infecciones transmitidas a través del torrente sanguíneo (bacteriemia) y que consiste en el cultivo microbiológico de la sangre.<sup>1</sup>

- **Hemocultivo positivo:** Crecimiento de un microorganismo en al menos una muestra, a menos que creciera un estafilococo coagulasa negativo pues en este caso se exigirá el desarrollo en dos o más muestras.
- **Hemocultivo negativo:** No crecimiento de microorganismos en el cultivo.

## RECOLECCIÓN DE DATOS

- a) Se solicitó el permiso correspondiente a la dirección ejecutiva del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray para el ingreso al archivo y la utilización de las historias clínicas del servicio de neonatología.
- b) Se revisó el libro de altas y el sistema informático de gestión hospitalaria para formar una base de datos con todos los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal al egreso durante el período de estudio establecido.
- c) Se clasificaron las historias clínicas que cumplieron los criterios de selección establecidos por este estudio.
- d) Se procedió a la selección aleatoria de las historias clínicas que formaron parte de la muestra.

- e) Se revisaron cada una de las historias clínicas seleccionadas para la muestra y se anotó la información pertinente para el estudio en la ficha de recolección de datos.

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Los datos recogidos se almacenaron en una base de datos en Excel y se procesaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17.0, presentándolos en cuadros de doble entrada y en gráficos de relevancia.

### a) Estadística descriptiva

En el análisis descriptivo de las variables cualitativas se determinó frecuencias y porcentajes, se elaboró cuadros de doble entrada y gráficos.

### b) Estadística analítica

En el análisis respectivo se empleó el software SPSS v 17.0 para el manejo de la base de datos y procesamiento de la información.

Se usaron los parámetros para medir la validez de una prueba diagnóstica, según lo calculado: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, coeficiente de probabilidad positivo, coeficiente de probabilidad negativo<sup>11</sup>.

PCR	HEMOCULTIVO		TOTAL
	Presente	Ausente	
Positivo	a	b	a + b
Negativo	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

$$\text{Sensibilidad} = a / (a + c)$$

$$\text{Especificidad} = d / (b + d)$$

$$\text{Valor predictivo positivo} = a / (a + b)$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = d / (c + d)$$

$$\text{Cociente de probabilidad positivo} = \frac{a / (a + c)}{b / (b + d)}$$

$$\text{Cociente de probabilidad negativo} = \frac{c / (a + c)}{d / (b + d)}$$

El *cociente de probabilidad (Likelihood ratio)* es un método estadístico que permite indicar hasta que punto un resultado determinado de un test diagnóstico (PCR) aumentará o disminuirá la probabilidad de presentar un trastorno (sepsis neonatal), ya que refleja cuánto más probable es que la prueba sea positiva (CPP) o negativa

(CPN) en un paciente que tenga la enfermedad o que no la tenga. Los CP son medidas de gran utilidad en la práctica clínica, ya que permiten calcular la probabilidad postprueba ante cualquier resultado (positivo, negativo o incluso dudoso) en cualquier escenario clínico, en el que la probabilidad a priori o prevalencia esperada puede ser distinta de la del estudio en el que se evaluó.<sup>27</sup>

La ventaja de los cocientes CP+ y CP- frente a los valores predictivo positivo y negativo de la prueba radica en que, a diferencia de estos, *no dependen de la proporción de enfermos de la muestra estudiada*, sino tan solo de la sensibilidad y especificidad de ésta, de ahí su utilidad a la hora de comparar pruebas diagnósticas.<sup>28</sup>

Los valores de decisión se determinan de la siguiente manera para los cocientes de probabilidad:

Cociente de Probabilidad	Impacto	Diagnóstico
Muy positivo	CP > 10	Confirma diagnóstico.
Moderadamente positivo	CP > 3	Intermedio alto.
Neutro	CP = 1	Indeterminado.
Moderadamente negativo	CP < 0,3	Intermedio bajo.
Extremadamente negativo	CP < 0,1	Descarta diagnóstico.

Además se calculó la Curva ROC (Receiver - Operating Characteristic). Este método estadístico hace referencia a que el modelo predictivo estudiado (proteína C reactiva) es capaz de discriminar entre los “casos positivos” y los “casos negativos” en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. El resultado que se consiguió se interpretó de la siguiente manera<sup>26</sup>: cuando el área bajo la curva -ROC llega al:

Valores	Interpretación o significado
[0,5 - 0,6]	Test inadecuado.
[0,6 - 0,75]	Test regular.
[0,75 - 0,9]	Test bueno.
[0,9 - 0,97]	Test muy bueno.
[0,97 - 1,0]	Test excelente.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos tomados para este estudio fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el periodo de estudio, sólo para uso exclusivo de la investigación, guardando total confidencialidad de estos y respeto por los pacientes. Como tal, el estudio no requirió consentimiento informado específico y se mantuvo la plena confidencialidad de los datos de las

pacientes según las Normas de Buenas Prácticas, Pauta 18 del CIOMS y la Ley General de Salud. Se envió copia del proyecto al Comité de Ética e Investigación del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray y al Comité Permanente de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, para su registro y aprobación correspondiente.

## RESULTADOS

**Población de estudio.** El presente estudio comprendió 60 neonatos. Hubo 33 (55%) varones y 27 (45%) mujeres (razón H: M = 1,22 - 1). La edad gestacional promedio fue de  $36,20 \pm 3,6$  semanas (rango: 25 - 41 semanas). La mayoría de los neonatos fueron a término

**Tabla 1**  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO

VARIABLE	n = 60 (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	33 (55,0)
Femenino	27 (45,0)
<b>Edad gestacional, semanas, <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	
Prematuro extremo (< 27 semanas)	1 (1,7)
Prematuro moderado (28 - 33 semanas)	10 (16,7)
Prematuro leve (34 - 36 semanas)	12 (20,0)
A término (37 - 41 semanas)	37 (61,7)
<b>Peso al nacer, gramos, <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	
RN de peso extremadamente bajo	2 (3,3)
RN de muy bajo peso al nacer	4 (6,7)
RN de bajo peso al nacer	12 (20,0)
RN de adecuado peso al nacer	37 (61,7)
RN macrosómico	5 (8,3)
<b>Ruptura prematura de membranas</b>	
Presente	Mediana: 48 horas 21 (35,0)
Ausente	39 (65,0)
<b>Líquido amniótico</b>	
Meconial +	3 (5,0)
Meconial ++	4 (6,7)
Meconial +++	6 (10,0)
Fétido	3 (5,0)
Claro	44 (73,3)
<b>Tipo de parto</b>	
Vaginal	29 (48,3)
Cesárea	31 (51,7)
<b>APGAR al minuto, <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	
Depresión severa 0 - 3	3 (5,0)
Depresión moderada 4 - 6	10 (16,7)
Normal 7 - 10	47 (78,3)
<b>APGAR a los 5 minutos, <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	
	8,80 $\pm$ 0,819

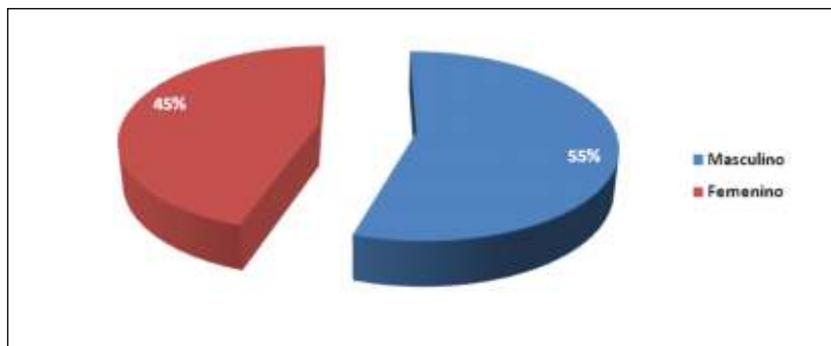


Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con diagnóstico de Sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.

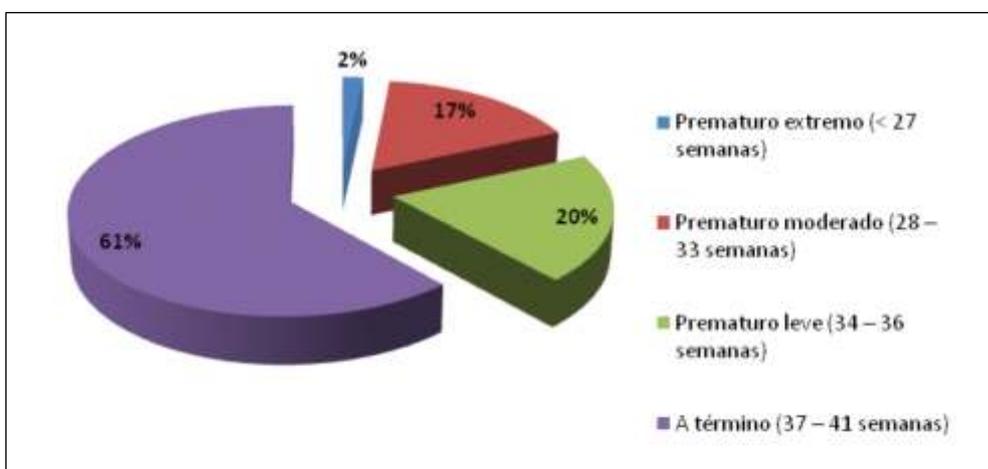


Figura 2. Distribución por edad gestacional de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.

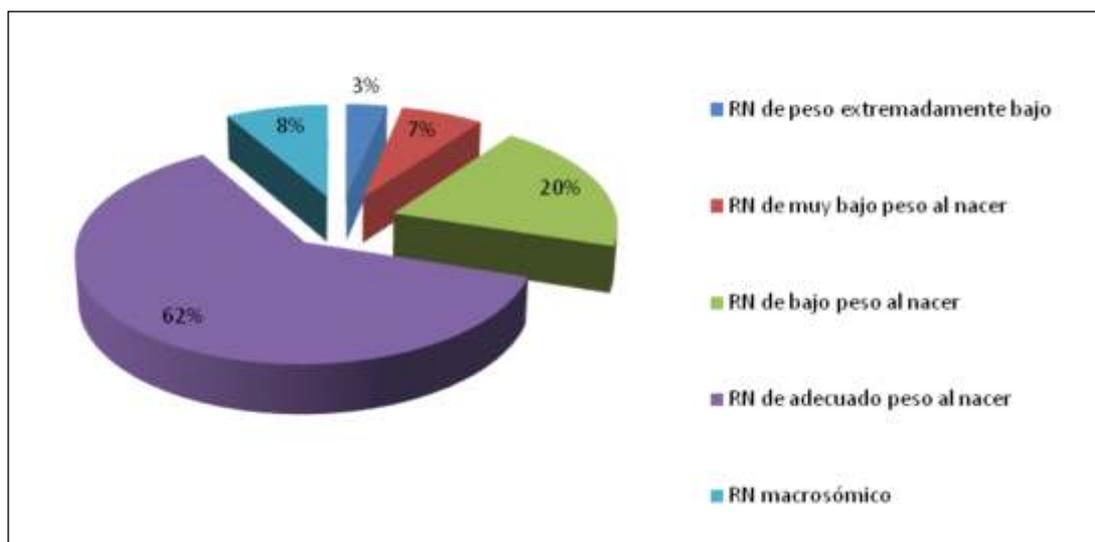
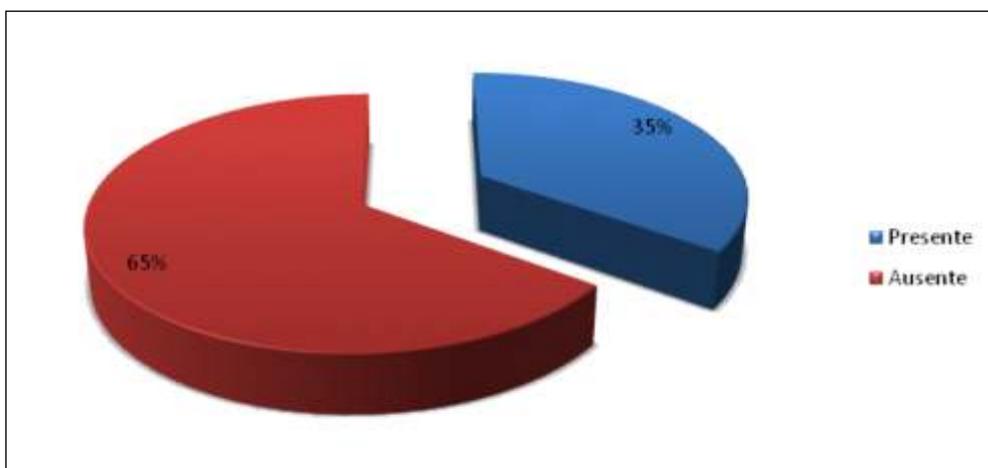


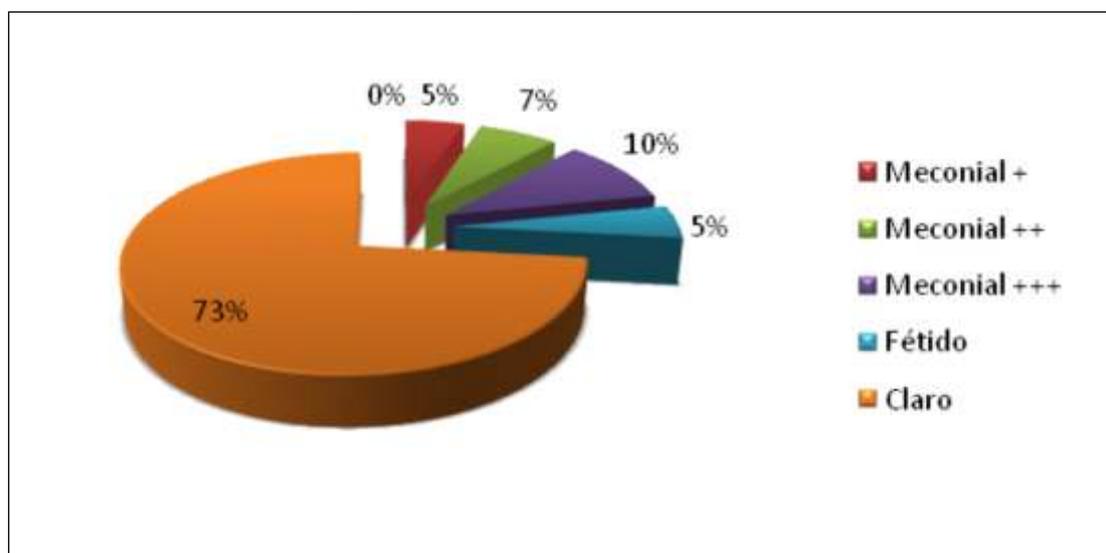
Figura 3. Distribución por peso al nacer de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.

(61,7%). El peso al nacer tuvo una media de  $2781,87 \pm 866,143$  gramos (rango: 750 - 4645 gramos). El 61,7% de los recién nacidos presentaron adecuado peso al nacer. La ruptura prematura de membranas se observó en el 35% de los casos, siendo la mediana de 48 horas. En el 73,3% de los casos el líquido amniótico fue claro. El 51,7% de los neonatos nacieron por cesárea. El APGAR promedio al minuto fue  $7,32 \pm 1,712$  (rango: 2 - 9). Con relación al APGAR al minuto, el 78,3% de los pacientes presentaron APGAR normal (7 - 10); el 16,7% presentó depresión moderada (4 - 6) y el 5% depresión severa (0 - 3). El APGAR a los cinco minutos fue  $8,80 \pm 0,819$  (rango: 6 - 10) (Tabla 1, figuras 1-7).

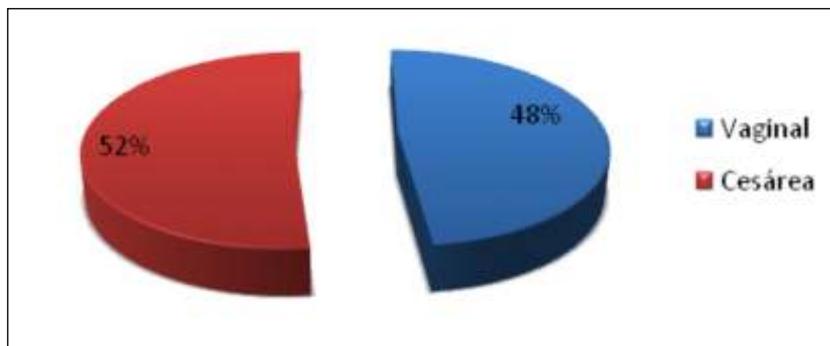
**Prevalencia de hemocultivo positivo según resultado de proteína C reactiva.** Respecto al resultado de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, se encontró que de la muestra de 60 neonatos que cumplieron con los criterios de diagnóstico clínico, 21 (35%) tuvieron PCR positivo y 39 (65%) PCR negativo. Respecto al hemocultivo, 8 (13,3%) tuvieron hemocultivo positivo y 52 (86,7%), hemocultivo negativo. De los 8 pacientes con hemocultivo positivo, 5 tuvieron PCR positivo y 3 PCR negativo (Tabla 2). Los gérmenes aislados en estos 8 pacientes fueron gram negativos, siendo los más frecuentes *Klebsiella Pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. Además, cabe mencionar que se



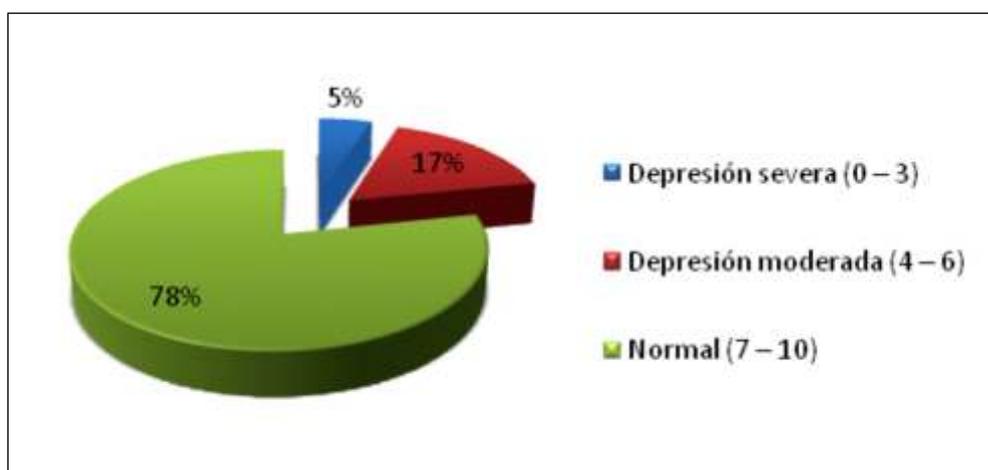
**Figura 4.** Distribución por antecedente de ruptura prematura de membranas de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.



**Figura 5.** Distribución por antecedente de tipo de líquido amniótico de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.



**Figura 6.** Distribución por antecedente de tipo de parto de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.



**Figura 7.** Distribución por antecedente de APGAR al primer minuto de vida de pacientes con diagnóstico de Sepsis neonatal temprana atendidos en el HVLE 2011.

aisló en 8 pacientes *Staphylococcus coagulasa* negativos, que según la definición operacional de hemocultivo se consideraron como negativos (Tabla 3).

De los 60 pacientes, 5 fallecieron tras haberseles diagnosticado sepsis neonatal. De ellos solo un neonato tuvo hemocultivo positivo y al mismo tiempo PCR positivo. De los otros 4, cuyos hemocultivos fueron negativos, 2 tuvieron PCR positivo y 2 PCR negativo.

**Validez de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.** Se encontró una sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana de 63% (I.C. 95%: 29% - 96%) y 69% (I.C. 95%: 57% - 82%). El valor predictivo positivo y negativo fue 24% (I.C. 95%: 6% - 42%) y 92% (I.C. 95%: 84% - 100,0%). Con respecto a los cocientes de probabilidad, el cociente de probabilidad positivo y negativo fueron de 2,03 (I.C. 95%: 1,04 - 3,99)

y 0,24 (I.C. 95%: 0,06 - 0,42). No se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se asoció la proteína C reactiva con el hemocultivo en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana ( $p = 0,114$ ) (Tabla 2).

**Discriminación de la proteína C reactiva en pacientes con Sepsis neonatal temprana mediante la curva ROC.** Al evaluar a los pacientes usando la curva ROC encontramos que el área bajo la curva fue de 0,712 (71,2%) con intervalos de confianza al 95% entre 0,484 - 0,939 (Fig. 8).

**Discriminación del punto de corte > 10 mg/L del PCR para diagnóstico de sepsis neonatal temprana.** Al establecer un punto de corte, de acuerdo a la literatura < 10 mg/L encontramos que el área bajo la curva es 0,731 (73,1%) con intervalos de confianza entre 0,542 - 0,920 ( $p = 0,037$ ) (Fig. 9).

**Tabla 2**  
**VALIDEZ DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE**  
**SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL HOSPITAL IV VÍCTOR LAZARTE**  
**ECHEGARAY ENERO - DICIEMBRE DEL 2011**

PROTEÍNA "C" REACTIVA	HEMOCULTIVO		TOTAL*
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
Positivo	5 (62,5)	16 (30,8)	21 (35,0)
Negativo	3 (37,5)	36 (69,2)	39 (65,0)
<b>Total</b>	<b>8 (13,3)</b>	<b>52 (86,7)</b>	<b>60 (100,0)</b>

(\*) Chi cuadrado, valor p=0,114

Sensibilidad :	63% (I.C 95%. 29% - 96%).
Especificidad :	69% (I.C. 95%: 57% - 82%).
Valor predictivo positivo :	24% (I.C. 95%: 6% - 42%).
Valor predictivo negativo :	92% (I.C. 95%: 84% - 100,0%).
Cociente de probabilidad positivo :	2,03 (I.C. 95%: 1,04 - 3,99).
Cociente de probabilidad negativo :	0,24 (I.C. 95%: 0,06 - 0,42).

**Tabla 3**  
**GÉRMESES AISLADOS EN HEMOCULTIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE**  
**SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL HOSPITAL IV VÍCTOR LAZARTE**  
**ECHEGARAY ENERO - DICIEMBRE DEL 2011**

GERMEN AISLADO		N
Gérmes gram negativos	Klebsiella pneumoniae	3
	Enterobacter cloacae	2
	Pseudomona aeruginosa	1
	Cedecea lapagei	1
	Stenotrophomonas maltophilia	1
	<b>Total</b>	<b>8</b>
Gérmes gram positivos*	Staphylococcus epidermidis	5
	Staphylococcus haemolyticus	1
	Staphylococcus cohnii	1
	Staphylococcus intermedius	1
	<b>Total</b>	<b>8</b>

\* Los pacientes en cuyos hemocultivos se aislaron estafilococos coagulasa negativos no fueron considerados como hemocultivos positivos, pues no se aisló el mismo germen en el hemocultivo II (ver definición operacional de hemocultivo positivo).

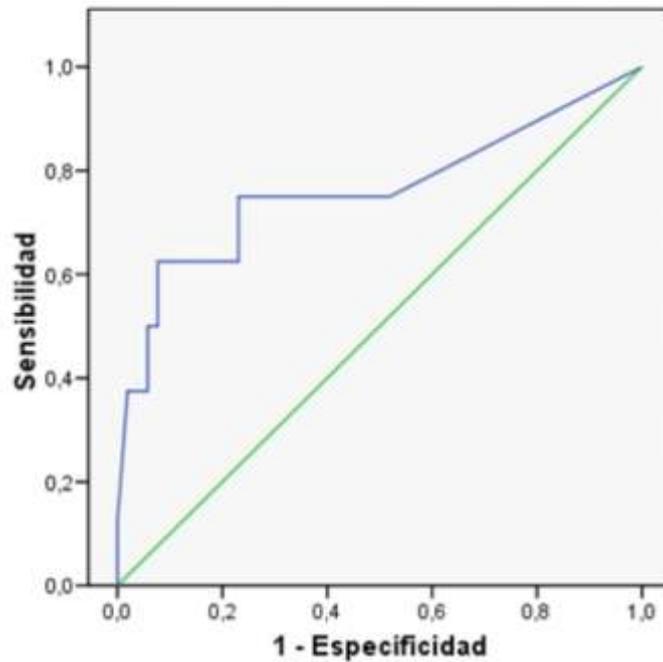


Figura 8. Discriminación de la proteína C reactiva en pacientes con Sepsis neonatal temprana mediante la curva ROC (Área bajo curva = 0,712, I.C. 95%: 0,484 - 0,939; valor  $p=0,018$ ).

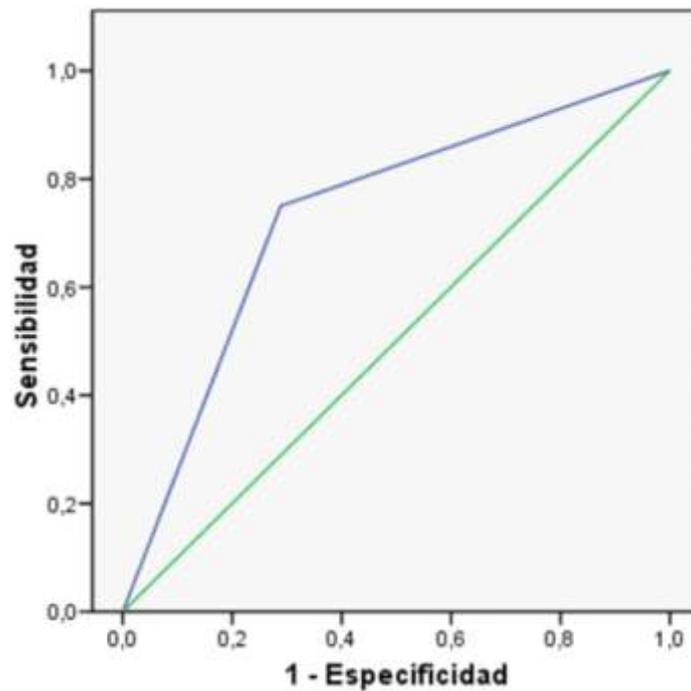


Figura 9. Discriminación del punto de corte  $> 10$  mg/L del PCR para diagnóstico de Sepsis neonatal temprana. El área bajo la curva es 0,731 (73,1%) con intervalos de confianza entre 0,542 - 0,920 ( $p=0,037$ ).

## DISCUSIÓN

Aún es difícil identificar neonatos con sepsis debido a que las manifestaciones clínicas y de laboratorio no siguen el mismo patrón en todos los pacientes. En el presente estudio se incluyó una muestra de 60 pacientes neonatos que cumplieron con las características de SIRS con un foco infeccioso evidente en las primeras 72 horas de vida, a quienes como parte del protocolo de manejo se les realizó un hemocultivo utilizado como “Gold standard” (prueba de oro) para evaluar la validez de la proteína C reactiva, prueba muy utilizada en nuestros centros asistenciales, para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Como parte de la investigación se recolectaron datos relevantes de la población en estudio asociados estrechamente a mayor incidencia de sepsis neonatal temprana y/o a mayor mortalidad. Dichos datos son sólo descriptivos, no analíticos, pues para probar asociación entre ellos y el diagnóstico de sepsis neonatal temprana se requeriría un estudio con otro tipo de diseño. Las variables analizadas se muestran a continuación.

El *sexo masculino* es señalado en la mayoría de estudios como factor de riesgo de muerte por sepsis neonatal; sin embargo, aún no hay una explicación fisiopatológica al respecto.<sup>29-31</sup> Recién nacidos de sexo masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que recién nacidas de sexo femenino para desarrollar sepsis neonatal.<sup>32</sup> En nuestro estudio, el 55% de los neonatos con diagnóstico clínico de sepsis fueron varones.

La *prematurez* es un factor de riesgo para sepsis y mortalidad neonatal por condicionar inmadurez inmunológica: la transferencia placentaria materna de inmunoglobulina (Ig) tipo G al feto comienza a las 32 semanas de gestación; la IgA secretora está disminuida en los sistemas pulmonar y gastrointestinal; las barreras físicas naturales son vulnerables, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino; hay disminución de la actividad de la vía alterna del complemento (C3); existe deficiencia en la opsonización de los gérmenes con cápsula polisacárida y rápido agotamiento de los depósitos de neutrófilos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis y menor capacidad bactericida. Asimismo, la inmunidad mediada por linfocito T helper y linfocito natural killer está alterada y la memoria inmunológica es deficiente.<sup>34</sup> El riesgo de infección para recién nacidos pretérmino es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término.<sup>32</sup> En el presente estudio, sólo 38,3% de los neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana fueron prematuros. Esto puede deberse a que en nuestro centro asistencial, como parte del protocolo

de manejo de gestantes con factores de riesgo para infección neonatal temprana (ruptura prematura de membranas, ITU en el tercer trimestre, fiebre materna, entre otros), se instaura tratamiento antibiótico para controlar la infección materna, lo que permite llevar la gestación a término para una adecuada maduración fetal que le permita al neonato sobrellevar la infección en el medio externo.

El *bajo peso al nacer*, por estar muy relacionado con la prematuridad, también condiciona la infección y morbilidad neonatal.<sup>33</sup> Fernández N y cols<sup>33</sup>, en su estudio “Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz”, describe el comportamiento de los recién nacidos con diagnóstico de infección neonatal de aparición precoz, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Provincial Docente Ginecoobstétrico de Matanzas, Cuba. El 67,3% tenía bajo peso al nacer (coincidiendo con la frecuencia de prematuridad de dicho estudio) y solo el 32,7 % tuvo adecuado peso, y no encontraron recién nacidos con peso elevado que tuvieron sepsis neonatal temprana. En el presente trabajo, solo el 30% de los pacientes presentó bajo peso al nacer, el 61,7% tuvieron adecuado peso al nacer y en el 8,3% de la población se observó sepsis neonatal temprana con macrosomía fetal. Dicha diferencia se explica por los mismos motivos ya descritos respecto a la edad gestacional.

La *ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas* es un factor de riesgo clásicamente asociado a sepsis neonatal. Usualmente se presenta como consecuencia de infección materna, la cual tiene un rol importante en el desarrollo de infección neonatal y mortalidad, no sólo por afectar directamente al feto por vía hematogena o ascendente, sino también por predisponer al parto prematuro.<sup>35</sup> Sin embargo, estudios recientes demuestran que dicha asociación no es significativa, debido a que usualmente este diagnóstico alarma a los ginecoobstetras que incian terapia antibiótica temprana en la madre antes del parto.<sup>36</sup> La incidencia de sepsis en los productos de madres con rotura prematura de membranas es de 1%. Si a la rotura prematura de membranas se agregan signos de amnionitis la incidencia sube 3-5%.<sup>32</sup> En nuestros neonatos en estudio se observó en el 35% de los casos, siendo la mediana de 48 horas.

El *tipo de líquido amniótico* es un factor que frecuentemente se describe en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana; sin embargo, no se ha probado que aumente su morbilidad. Fernández N y cols<sup>33</sup> encontraron en su estudio que el 81,8% de sus casos presentaron antecedente de líquido amniótico claro y el

18,2% líquido amniótico modificado. En nuestros pacientes el 73,3% tuvo líquido amniótico claro y el 26,7 modificado (21,7% meconial y 5,0% fétido).

La *vía del parto* es otro factor que influye en el riesgo de muerte por sepsis neonatal temprana. Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios realizados son contradictorios: para algunos autores, como Rivas R y colaboradores<sup>37</sup>, la cesárea es un factor relacionado a morbimortalidad por sepsis neonatal temprana; para otros, como Delgado M<sup>38</sup>, la cesárea es un factor protector. En nuestro estudio 51,7% de los neonatos nacieron por cesárea.

La *depresión al nacer* continúa representando un problema mundial de alta mortalidad por tener como factores causales el parto prematuro y el bajo peso al nacer, cuyos roles han sido mencionados en párrafos anteriores.<sup>39</sup> Además, las diferentes e importantes formas de reanimación en situaciones de depresión al nacer constituyen también una causa de mortalidad neonatal, siendo ésta mayor mientras más invasivos sean los procedimientos de resucitación.<sup>40</sup> En el presente trabajo, el 21,7% de los pacientes presentaron depresión al nacer, el 16,7% moderada y el 5% severa.

En los recién nacidos las infecciones presentan síntomas clínicos inespecíficos y los parámetros clásicos de laboratorio pueden no ser de utilidad para el diagnóstico rápido, imprescindible para el tratamiento de estas patologías, a menudo de desenlace fatal en pocas horas. Por ello, es necesario la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas, entre las cuales se encuentra la cuantificación de reactantes de fase aguda y de mediadores de respuesta inflamatoria, cuya fluctuación en el tiempo permite inferir la existencia de una infección y el posterior monitoreo de su estado de progresión o regresión.

Para poder ser empleado como marcador de utilidad clínica, una molécula debe reunir una serie de condiciones: Ser dosable en suero o plasma por métodos accesibles; poseer una vida media adecuada; responder rápidamente ante la discriminación de una infección; poseer adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo y mostrar cambios que precedan a la evolución clínica.<sup>1</sup>

El diagnóstico y tratamiento precoz de los recién nacidos con sepsis probable es esencial para prevenir complicaciones graves; el uso de antimicrobianos únicamente sobre la base de la existencia de factores de riesgo y la presencia de signos de sepsis puede resultar en un sobretratamiento que deberá evitarse en la era de la multirresistencia antimicrobiana. Contar con pruebas diagnósticas rápidas que ayuden a diferenciar los neonatos infectados de los no infectados, sobre todo en el

período neonatal temprano, tiene un gran impacto en el cuidado neonatal.

Ng PC<sup>6</sup> encontró en recién nacidos de muy bajo peso que la proteína C-reactiva es un marcador al menos competente para el diagnóstico de sepsis (especificidad 93-96% y VPP 95-100%) y Benitz y colaboradores<sup>18</sup> encontraron que la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de esta prueba usando el nivel más alto de las determinaciones seriadas para el diagnóstico de sepsis precoz en neonatos fueron de 80,8 - 94,3%; 67,7 - 73,4%; 2,2 - 7,7% y 99,5 - 98,8%. Otro estudio realizado por Boo NY y colaboradores<sup>10</sup> mostró una sensibilidad de este marcador del 55,6% y una especificidad del 89,9%. Roig T y colaboradores<sup>4</sup> en su estudio encontraron que la proteína C-reactiva positiva no fue buen predictor de sepsis de inicio precoz de cualquier localización (valor mínimo del intervalo de confianza [IC] del 95% < del 80% para sensibilidad, especificidad, VPP y VPN). En este estudio se menciona sensibilidad de 54,55% (20,57 - 88,52), especificidad de 71,43% (49,73 - 93,13), VPP de 50% (17,54 - 82,46) y VPN de 75% (53,52 - 96,48). En la presente serie, se encontró una sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana de 63% (I.C 95%: 29% - 96%) y 69% (I.C. 95%: 57% - 82%). El valor predictivo positivo y negativo fue 24% (I.C. 95%: 6% - 42%) y 92% (I.C. 95%: 84% - 100,0%).

Estas variaciones respecto a estudios del mismo tipo pueden deberse a que hay una infravaloración al confirmar el diagnóstico de sepsis por hemocultivo. Con respecto a la prevalencia de los episodios de sospecha de sepsis, en nuestro estudio se confirmaron por hemocultivo 13,3%. Esta cifra está dentro de los límites que se describen en la literatura, que oscilan entre 12,4% y 45%. Sin embargo, Perotti E y colaboradores<sup>3</sup> en su estudio describieron que de sus casos sospechosos de sepsis neonatal sólo el 34% se confirmó por hemocultivo. Asimismo, Roig T y colaboradores<sup>4</sup> encontraron que 34,4% de los neonatos con signos clínicos sugestivos de infección de inicio precoz tuvieron resultados positivos del hemocultivo periférico. Esta infravaloración por el hemocultivo puede deberse a que en la mayoría de los servicios de neonatología para los hemocultivos se extrae 1 mL de sangre total y es posible que en los neonatos con peso menor de 1500 g se extraiga una cantidad menor. Fischer y colaboradores estimaron que 1 mL de sangre cultivada tiene una sensibilidad de alrededor del 30-40% y que se incrementa a un 70-80% si se cultivan 3 mL. Hasta el momento se cuenta solo con métodos convencionales para el procesamiento de las muestras. Además

es necesario tener en consideración que la forma clínica documentada más frecuente de sepsis de inicio precoz es la bronconeumonía, en la cual la sensibilidad del hemocultivo es menor, por lo cual se están diagnosticando con certeza menos infecciones precoces que las reales.<sup>4</sup>

En el presente estudio, el cociente de probabilidad positivo (CP+) fue de 2,03, lo que nos permite concluir que el impacto de la PCR en el diagnóstico de pacientes con sepsis neonatal es solo de manera ligera; es decir, la probabilidad de que el hemocultivo se halle positivo en el neonato luego de aplicársele una prueba PCR y que esta salga positiva es bajo, pudiendo ser en algunas ocasiones significativo. Igual sucede con el cociente de probabilidad negativo, cuyo valor obtenido fue de 0,24, que nos indica que la prueba de PCR tiene un impacto bajo para descartar sepsis neonatal.

El comportamiento de un modelo estadístico de pruebas diagnósticas debe ser evaluado examinando la exactitud de las probabilidades que pueda generar. La discriminación evalúa en qué grado el modelo diagnóstico distingue a los pacientes con sepsis neonatal de aquellos que no. Como medida de discriminación se utiliza el área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC). Si el área bajo la curva ROC vale 0,5 (50%) el modelo no se comporta mejor que el lanzamiento de una moneda. A partir de 0,7 (70%) el modelo se considera aceptable.<sup>26</sup> En el presente trabajo el área bajo la curva fue de 0,712 (71,2%) con intervalos de confianza al 95% entre 0,484 - 0,939, lo que convierte al PCR en un test regular en la discriminación de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Por lo tanto, el valor diagnóstico de esta prueba de forma aislada para tomar decisiones de manejo es bastante bajo, necesariamente debe asociarse a la evolución clínica del paciente y a los factores de riesgo que éste pueda tener.

Para un punto de corte > 10 mg/L del PCR para diagnóstico de sepsis neonatal temprana, encontramos que el área bajo la curva es 0,731 (73,1%) con intervalos de confianza entre 0,542 - 0,920 (p=0,037). De tal manera que esta cifra es un punto de corte adecuado para discriminar la presencia o ausencia de sepsis neonatal.

## CONCLUSIONES

Primera. La proteína C reactiva tiene baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Segunda. La proteína C reactiva tiene bajo valor predictivo positivo pero alto valor predictivo negativo en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Tercera. El cociente de probabilidad positivo indica que el impacto de la PCR en el diagnóstico de pacientes con sepsis neonatal temprana es sólo de manera ligera. Igual sucede con el cociente de probabilidad negativo que nos indica que la prueba de PCR tiene un impacto bajo para descartar sepsis neonatal temprana.

Cuarta. La proteína C reactiva es un test regular en la discriminación de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Por lo tanto, el valor diagnóstico de esta prueba de forma aislada para tomar decisiones de manejo es bastante bajo, necesariamente debe asociarse a la evolución clínica del paciente y a los factores de riesgo que éste pueda tener.

Quinta. La cifra > 10 mg/L de proteína C reactiva es un punto de corte adecuado para discriminar la presencia o ausencia de sepsis neonatal temprana.

## RECOMENDACIONES

Una de las limitaciones de este estudio fue que en la mayoría de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal temprana el manejo generalmente se realizó en base a la historia natural de la enfermedad, anamnesis, examen físico y deterioro general del paciente, por lo que muchas veces no se solicitó hemocultivo y/o proteína C reactiva. Asimismo, existió el sesgo del evaluador ya que no todos los resultados de proteína C reactiva fueron del mismo laboratorio y por lo tanto del mismo equipo evaluador.

Además, la mayoría de series para estudios de pruebas diagnósticas incluyen muestras de más de 100 pacientes. En el presente trabajo se trabajó una muestra pequeña debido a que la cantidad de pacientes ingresados en este centro asistencial con este diagnóstico fue menor a 100 por año.

Por lo tanto, recomendamos realizar este estudio con una muestra más amplia, en un centro asistencial donde se haya protocolizado la toma de PCR y hemocultivo en estos pacientes y donde las muestras sean manejadas por el mismo equipo evaluador. De tal manera que al tener datos objetivos, realizados por el mismo equipo, será posible valorar el verdadero impacto de esta prueba diagnóstica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moretti E, Baigorria L, Manzanares P, Moya P, Basso B. Interleuquina-6, receptor soluble de Interleuquina-2 y Proteína C Reactiva como marcadores de sepsis neonatal. *Acta bioquím. clín. Latinoam* 2000; 34 (1): 5-18.
- Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatric Reports* [internet]. 2011[citada 06 de enero 2012]; 3:e1. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103129/pdf/pr-2011-1-e1.pdf>
3. Perotti E, Cazales C, Martell M. Estrategias para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía. *Rev Med Uruguay* [internet]. 2005 [citada 06 de enero 2012]; 21: 314-20. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2005v4/art11.pdf>
  4. Roig T, Martínez A, Santurio A, Fernández A. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. *Rev Cubana Pediatr* 2009; 81 (2): 1-9.
  5. Kellogg J, Ferrentino F, Goodstein M, Liss J, Shapiro S, Bankert D. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (4): 381-5.
  6. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* [internet]. 2004 [citada 06 de enero 2012]; 89:F229-F235. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721679/pdf/v089p0F229.pdf>
  7. Rozsival P, Pařízková E, Vokurková D, Buriánková B, Andrýs C. Surface activation leukocyte markers and humoral factors in cord blood of newborns at risk of early infection. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2007; 50(4): 229-31.
  8. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive protein levels as markers of bacterial infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [internet]. 2004 Jul 15 [citada 06 de enero 2012]; 39(2):206-17. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/39/2/206.full.pdf+html>
  9. Couto R., Barbosa J, Pedrosa T, Biscione F. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis* [internet]. 2007 Apr [citada 09 de enero 2012]; 11(2): 240-245. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v11n2/15.pdf>
  10. Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J* [revista online]. 2008 [citada 09 de enero 2012]; 49(3):204-8. Disponible en: <http://smj.sma.org.sg/4903/4903a4.pdf>
  11. Vecchio T. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med* [internet]. 1966 mayo [citada 06 de enero 2012]; 274(21): 1171-3. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5934954](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5934954)
  12. Herrera P, Duffau G. ¿Existen bases para el uso de la proteína C reactiva en la detección de infecciones bacterianas en niños? *Rev Méd Chile* [internet]. 2005 [citada 06 de enero 2012]; 133: 541-6. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/1771/177116710005.pdf>
  13. Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze J C, Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* [internet]. 2006 [citada 06 de enero 2012]; 91:F65-F66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672656/pdf/F65.pdf>
  14. Noor MK, Shahidullah M, Mutanabbi M, Barua C, Mannan MA, Afroza S. Comparison between CRP and IL-6 as early markers of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J* [internet]. 2008 Jul [citada 06 de enero 2012]; 17(2 Suppl):S72-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946456>
  15. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol* [internet]. 2010 Sep [citada 06 de enero 2012]; 37(3):599-610. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813273>
  16. Horisberger T, Harbarth S, Nadal D, Baenziger O, Fischer JE. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children - safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. *Crit Care* [internet]. 2004 Dec [citada 06 de enero 2012]; 8(6):R443-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1065067/?tool=pubmed>
  17. Slůncheva B, Vakrilova L, Emilova Z, Iarúková N, Shishkova R, Popivanova A. Inborn bacterial infections during neonatal period. *Akush Ginekol (Sofia)* [internet]. 2006 [citada 06 de enero 2012]; 45(4):42-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889200>
  18. Benitz W, Han M, Madan A, Ramachandra P. Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics* [internet]. 1998 October [citada 06 de enero 2012]; 102(4):965. Disponible en: <http://www.pediatricsdigest.mobi/content/102/4/e41.full.pdf+html>
  19. Coronell W, Pérez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Pediatr Crit Care Med* [internet]. 2005 [citada 06 de enero 2012]; 6 (3):57-68. Disponible en: [Similareshttp://www.google.com.pe/url?sa=t&src=js&q=sepsis%20neonatal.%20pediatr%20crit%20care%20med%202005%20vol.%206%2C%20no.%203&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CB\\_oQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.apinfectologia.org%2F%3Fmodule%3Dalertas%26mod\\_download\\_file%3D761d891d47cb6022f324e7777d0cf1f7&ei=k40LT\\_H7I5KHtwfk9PSaBQ&usq=AFQjCNG8CTeZr5ufnkr8E4SE-5hyCZUv1w](http://www.google.com.pe/url?sa=t&src=js&q=sepsis%20neonatal.%20pediatr%20crit%20care%20med%202005%20vol.%206%2C%20no.%203&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CB_oQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.apinfectologia.org%2F%3Fmodule%3Dalertas%26mod_download_file%3D761d891d47cb6022f324e7777d0cf1f7&ei=k40LT_H7I5KHtwfk9PSaBQ&usq=AFQjCNG8CTeZr5ufnkr8E4SE-5hyCZUv1w)
  20. Kafetzis D, Tigani G, and Costalos C. Immunologic markers in the neonatal period: diagnostic value and accuracy in infection. *Expert Rev Mol Diagn* [internet]. 2005 Mar [citada 06 de enero 2012]; 5(2):231-239. Disponible en: <http://www.expert-reviews.com/doi/pdf/10.1586/14737159.5.2.231>
  21. Batlıvala S. Focus on Diagnosis: The Erythrocyte Sedimentation Rate and the C-reactive. *Pediatrics in Review* [internet]. 2009 [citada 06 de enero 2012]; 30:72. Disponible en: <http://pedsinreview.aapublications.org/content/30/2/72.extract>
  22. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* [internet]. 2005 [citada 06 de enero 2012]; 6(1):1-8. Disponible en: <http://web.unife.it/utenti/giampaolo.garani/Shock/International%20pediatric%20sepsis%20consensus%20conference-PediatrCritCar2005-e.pdf>
  23. Kuster H, Weiss M, Willeitner A, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* [internet]. 1998 [citada 06 de enero 2012]; 352:1271-77. Disponible en: [www.thelancet.com/.../lancet/.../PIIS0140-6736](http://www.thelancet.com/.../lancet/.../PIIS0140-6736)
  24. López JB, Fernández B, Coto GD, De la Rosa M. Sepsis en el periodo neonatal. *Evid Pediatr* [internet]. 2008 [citada 06 de enero 2012]; 4: 68. Disponible en: <http://www.aepap.org/>

- EvidPediatr/numeros/vol4/2008\_numero\_4/2008\_vol4\_numero4.15.htm
25. Pérez D, López J, Coto G, Diéguez M, Deschamps M, Crespo M. Procalcitonina en la sepsis neonatal nosocomial. *An Pediatr (Barc)* [internet]. 2006 [citada 06 de enero 2012]; 64(4):349-53. Disponible en: [www.elsevier.es/en/node/2045117](http://www.elsevier.es/en/node/2045117)
  26. López de Ullibarri G, Pita F. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* [internet]. 1998; 5 (4): 229-235. Disponible en: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/curvas\\_roc/curvas\\_roc2.pdf](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/curvas_roc/curvas_roc2.pdf)
  27. Pita Fernández S., Pértegas Díaz S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria* [internet]. 2003 [citada 06 de enero 2012]; 10: 120-124. Disponible en: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas\\_diagnosticas/pruebas\\_diagnosticas.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp)
  28. Velásquez Hawkins C, Aguirre Machado W, Valdivia Béjar C. Valor del ultrasonido en el diagnóstico y manejo de la apendicitis aguda. *Rev. gastroenterol* [internet]. Perú. jul./set. 2007 [citada 06 de enero 2012]. 27(3): 259-263. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292007000300006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292007000300006&lng=es&nrm=iso)
  29. Sankar M, Agarwal R, Deorari A, Paul V. Sepsis in the newborn. *Indian Journal of Pediatrics* [internet]. Marzo 2008 [citada 24 de febrero 2012]. 75(3): 261-266. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/0037t3h574377122/>
  30. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath P T. Neonatal sepsis: an internacional perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [internet]. 2005 [citada 24 de febrero 2012]; 90: F220-F4. Disponible en: <http://fn.bmj.com/content/90/3/F220.full>
  31. Rodríguez M, López C, Arredondo J, Gutiérrez P y Sánchez F. Morbilidad y mortalidad por Sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud pública de México* [internet]. Marzo-abril del 2003 [citada 24 de febrero 2012]; 45(2): 90-95. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2003/sal032d.pdf>
  32. Castillo J, Rodríguez H. Factores relacionados con mortalidad por sepsis neonatal en el Hospital Dr. Adolfo Prince Lara. Puerto Cabello. *Revista online Portales médicos* [internet]. Venezuela, Enero–Octubre 2009 [citada 24 de febrero 2012]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2271/1/Factores-relacionados-con-mortalidad-por-sepsis-neonatal>
  33. Fernández N, Duque de Estrada J, Díaz F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. *Rev Cubana Pediatr* [internet]. Junio 2010 [citado 24 de febrero 2012]; 82(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312010000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000200003&lng=es).
  34. Orfali J. Sepsis neonatal: nuevas estrategias terapéuticas. *Rev. Ped. Elec* [internet]. 2004 [citada 24 de febrero 2012]; 1(1): 25-31. Disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/vol1num1/pdf/sepsis.pdf>
  35. Hasbun J, Hasbun A. Infección y parto prematuro: enlace epidemiológico y bioquímico, Hospital Clínico Universidad de Chile. *Rev Chil Infect* [internet]. 2000 [citada 24 de febrero 2012]; 17 (1):7-17. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v17n1/art02.pdf>
  36. Cevallos A, Perdomo M. Rotura prolongada de membranas y Sepsis neonatal precoz en la sala de neonatología del hospital de especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS), período Noviembre 2005-Junio 2007. *Revista Médica de los Post grados de Medicina UNAH* [internet]. Mayo-Agosto 2008 [citada 24 de febrero 2012]; 11(2). Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2008/pdf/Vol11-2-2008-3.pdf>
  37. Rivas R, Mastrapa C, Paredes A, Cárdenas C. Comportamiento de la morbilidad neonatal en la Policlínica “Pedro del Toro Saad”. *Correo científico médico de Holguín* [internet]. 2008 [citada 24 de febrero 2012]; 12(4). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no124/pdf/n124ori5.pdf>
  38. Delgado M. Algunos factores de riesgo para mortalidad neonatal en un hospital de III nivel, Popayán. *Colombia Médica* 2003; 34:179-185.
  39. Ubeda J. Informe final para promover el cuarto año de la especialidad gineco-obstetricia: Factores de riesgo asociados a asfíxia perinatal severa en el servicio labor y parto del Hospital Bertha calderón Roque de Nicaragua, período 2000 y 2001. *Revista médica de los postgrados de Medicina* [internet]. Honduras, septiembre-diciembre 2008 [citada 24 de febrero 2012]; 11(3). Disponible en: [www.bvs.hn/RMP/pdf/2008/pdf/Vol11-3-2008.pdf](http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2008/pdf/Vol11-3-2008.pdf)
  40. Estevez D, Panizza R. Reanimación neonatal: descripción de tres diferentes equipos disponibles en la atención inmediata de los neonatos. *Arch Pediatr Urug* 2002; 73(4):212-219.



## Estreñimiento con y sin incontinencia fecal en adolescentes con sobrepeso-obesidad comparados con eutróficos\*

Constipation with and without fecal incontinence in adolescents  
with overweight - obesity compared with eutrophic

José Luis Guevara Arrascue<sup>1</sup>, Pablo Albuquerque Fernández<sup>2</sup>,  
Carlos Enrique Laban Villanueva<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Comparar la prevalencia de estreñimiento funcional con y sin incontinencia fecal en adolescentes con y sin sobrepeso - obesidad, atendidos en consultorio externo de pediatría del hospital Víctor Lazarte Echegaray durante febrero del 2012.

**Material y método.** Estudio observacional, analítico, prospectivo, seccional transversal, constituido por una población de 170 pacientes adolescentes de 10 a 18 años atendidos en consultorio externo de pediatría del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el mes de febrero del 2012.

**Resultados.** La prevalencia de estreñimiento fue de 15,3% y de incontinencia fecal de 8,8%. La prevalencia de estreñimiento fue de 2,9% en los adolescentes eutróficos y de 12,3% en aquellos con sobrepeso-obesidad. Por análisis univariado, la obesidad se relacionó con el estreñimiento ( $p=0,0001$ ; OR: 7,680; I.C.95%: 2,524 - 23,367) y con la incontinencia ( $p=0,0018303$ ; OR: 9,73; I.C.95%: 1,79 - 69,64). Mediante análisis bivariado, se mostró que de la serie total de 170 pacientes, 26 presentaron estreñimiento. De estos 26 pacientes, el 38,5% ( $n=10$ ) presentó incontinencia fecal, mientras que en el restante 61,5% ( $n=16$ ) no se observó dicha condición ( $p=0,560$ ).

**Conclusiones.** La prevalencia de estreñimiento asociado a sobrepeso-obesidad en adolescentes es hasta 3 veces más frecuente que en los eutróficos, siendo además más frecuente en las mujeres. La relación entre obesidad y estreñimiento e incontinencia es una relación independiente y no interdependiente.

**Palabras clave:** Estreñimiento. Obesidad. Incontinencia.

\* Recibido: 30 de abril del 2012; aprobado: 30 de setiembre del 2012.

<sup>1</sup> Médico cirujano. Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO). Trujillo-Perú.

<sup>2</sup> Médico asistente de Pediatría del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo. Docente de la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

## ABSTRACT

**Objective.** To compare the prevalence of functional constipation with and without fecal incontinence in adolescents with and without overweight-obese outpatients treated at the service of Pediatrics of Victor Lazarte Echegaray Hospital in the period of February 2012.

**Materials and methods.** Study observational, analytical, prospective, cross sectional. Consisting of a population of 170 patients aged between 10 and 18 years seen in pediatrics outpatient at Victor Lazarte Echegaray Hospital in February 2012.

**Results.** The prevalence of constipation was 15,3% and 8,9% of fecal incontinence. The prevalence of constipation was 2,9% in healthy adolescents and 12,3% in those with overweight-obesity. By univariate analysis, obesity was associated with constipation ( $p=0,0001$ , OR: 7,680, 95% CI 2,524 to 23,367) and incontinence ( $p=0,0018303$ , OR: 9,73, 95% CI: 1,79 - 69,64) By bivariate analysis, showed that of the total series of 170 patients showed that 26 patients had constipation. Of these 26 patients, 38,5% ( $n=10$ ) presented fecal incontinence, while the remaining 61,5% ( $n=16$ ) the condition was not observed ( $p=0,560$ ).

**Conclusions.** The prevalence of constipation associated with overweight-obesity in adolescents is 3 times more frequent than in normal, and is also more common in women. The relationship between obesity with constipation and incontinence is an independent and interdependent relationship.

**Key words:** Constipation. Obesity. Incontinence.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad y el sobrepeso se ha incrementado en el mundo y se ha reportado que el sobrepeso en adolescentes es de riesgo para presentar enfermedad en la vida adulta, debido a que esta condición tiende a mantenerse y se relaciona con los componentes del síndrome metabólico que incluyen diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial; también con otras patologías como osteoartritis, depresión y cáncer.<sup>1,2,3</sup>

En las últimas décadas se ha presentado un incremento de la obesidad en el mundo en todas las edades. La definición de obesidad varía pero está basada en puntos de corte del índice de masa corporal. 250 millones de personas, casi el 7% de la población mundial tiene obesidad; el doble o triple de personas tienen sobrepeso. En los Estados Unidos de América la prevalencia de sobrepeso se duplica entre niños de 6-11 años y triplica entre 12-17 años al comparar el segundo y tercer nacional Health and Nutrition Examination Survey, conducido en 1976-1980 y 1999-2000. Aproximadamente, entre 14 - 15% de los niños mayores de 5 años en los Estados Unidos, pueden ser clasificados como obesos.<sup>4,5</sup>

Hay diferencias nacionales en las tasas de prevalencia de obesidad. La comparación de datos de estudios de corte transversal en poblaciones escolares entre 1997 y 1998, demuestran que USA, Irlanda, Grecia y Portugal tienen las más altas cifras de sobrepeso. Hay también una

tendencia incrementada de prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como complicaciones del síndrome metabólico en países en desarrollo, entre las que destacan en este medio del África 7%, el norte de África 8%, Latino América y el Caribe, 4,5 - 7%.<sup>6,7,8,9</sup>

Durante las dos últimas décadas la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños se ha incrementado dramáticamente en el mundo. Estas tendencias han sido asociadas con cambios en el entorno socio-económico y de actividad física relacionados con la transición nutricional. La transición nutricional está generalmente asociada con un incremento en el consumo de alimentos de alta densidad calórica, bajo contenido de fibra, aumento de ingesta de azúcar - bebidas azucaradas, disminución en la actividad física, incremento de los estilos de vida más sedentarios. Así, la obesidad y el sobrepeso se han tornado más serios, en mayor escala y se convierten en un problema de salud pública. La epidemia de obesidad ha sido asociada con un dramático incremento en los costos de salud relacionados. En USA se ha registrado un incremento de tres veces entre 1979 -1981 y entre 1997-1999.<sup>10,11</sup>

La obesidad del niño está asociada con un amplio rango de complicaciones médicas. Entre las tempranas están las ortopédicas, disturbios metabólicos, diabetes mellitus tipo 2, patrones alterados del sueño, pobre función inmune, problemas dermatológicos, discapacidad en la motilidad, tendencia a la hipertensión arterial.

La obesidad tiene un impacto inmediato sobre el aspecto físico del niño y puede ocasionar daño psico-social, como baja autoestima, alienación social y falta de autoconfianza, discriminación y en el caso de las niñas, depresión. Entre los efectos tardíos está la persistencia de la obesidad hasta la edad adulta con un incremento del riesgo cardiovascular, insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hiperplasia vesical y prostática, osteoartritis y ciertos cánceres. Además, los adultos que fueron niños obesos tienen un riesgo incrementado de morbimortalidad independiente de su peso adulto.<sup>12,13</sup> Las enfermedades gastrointestinales son también prevalentes en la infancia y la adolescencia. El estreñimiento es uno de los desórdenes gastrointestinales más frecuentemente diagnosticados; se caracteriza por la dificultad para la defecación, con frecuencia dolorosa, de heces duras y grandes emitidas a intervalos prolongados de tiempo.<sup>14</sup> Cualquier circunstancia que provoca una deposición dura emitida con dolor desencadena la retención fecal por el miedo que suscita. Las heces retenidas son duras, anchas y de difícil eliminación, estableciéndose un círculo vicioso que cronifica la situación. La impactación fecal y la distensión del recto secundaria provocan la pérdida de las funciones motora y sensorial. El resultado es la dificultad motora para eliminar las heces y todo ello se agrava porque el paciente ha perdido la capacidad de percepción (no percibe la sensación de tener el recto lleno) y no siente la necesidad de evacuarlo. Cuando la situación se prolonga el riesgo de incontinencia es elevado.<sup>15</sup> En los niños mayores esta incontinencia puede ser el motivo de alarma de los padres, lo que los conduce a la consulta, que a veces, es interpretada como diarrea o como un rechazo al uso del inodoro. La enuresis y las infecciones urinarias de repetición son más frecuentes en los incontinentes, especialmente en las niñas.<sup>16</sup> La prevalencia de estreñimiento en la población general a nivel mundial oscila entre 0,7% a 79% (mediana de 16%); en los niños y adolescentes los estudios revisados indican una prevalencia entre 0,7% a 29,6%, con una mediana de 12%

Esta prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres.<sup>17</sup>

Un estudio reciente identifica una asociación entre enfermedades gastrointestinales funcionales en pacientes pediátricos con la obesidad y el sobrepeso. El estreñimiento funcional y la incontinencia fecal fueron asociados con obesidad y sobrepeso en adolescentes que asisten a centros especializados en gastroenterología y endocrinología pediátrica.<sup>18,19,20</sup>

Otros estudios poblacionales de adultos en EUA no encontraron asociación entre obesidad y constipación.<sup>10,11</sup>

Un estudio basado en la comunidad en Teherán-Irán, por otro lado, encontró una asociación entre incontinencia fecal y estreñimiento funcional con IMC elevados.<sup>21</sup>

La adolescencia es considerada un periodo de riesgo para la adopción de hábitos alimentarios inadecuados, los que pueden constituir factores de riesgo para el estreñimiento y la obesidad. Los estudios que evalúan la asociación entre desórdenes gastrointestinales y obesidad que han incluido adolescentes fueron efectuados en centros especializados de EUA.<sup>5-8</sup> Los estudios basados en adolescentes encuentran asociación entre baja ingesta dietaria de fibra y sobrepeso, pero no ligan obesidad con estreñimiento.<sup>22</sup> La importancia de estudiar la relación entre trastornos funcionales digestivos y obesidad ha sido recientemente remarcada.<sup>23</sup> Considerando que pocos trabajos han evaluado los hábitos intestinales de los adolescentes y su asociación con el sobrepeso hacemos este trabajo para analizar la relación entre obesidad y sobrepeso con estreñimiento en nuestra realidad.

## ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿En qué medida los adolescentes con sobrepeso-obesidad tienen mayor riesgo de presentar estreñimiento funcional con y sin incontinencia fecal que los eutróficos. Trujillo - 2012?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Comparar la prevalencia de estreñimiento funcional con y sin incontinencia fecal en adolescentes con y sin sobrepeso- obesidad atendidos en el consultorio externo de pediatría del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo de febrero del 2012.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de estreñimiento e incontinencia fecal en adolescentes con IMC mayor del percentil 85.
2. Determinar la prevalencia de estreñimiento e incontinencia fecal en adolescentes con IMC entre los percentiles entre P10 y P85.
3. Determinar el riesgo de estreñimiento por presentar obesidad-sobrepeso.
4. Determinar el riesgo de incontinencia fecal por presentar obesidad -sobrepeso.
5. Determinar el riesgo de estreñimiento según sexo.
6. Determinar el riesgo de estreñimiento por sobrepeso-obesidad según sexo.

- Determinar la prevalencia total de estreñimiento con y sin incontinencia fecal en la población estudiada.

## HIPÓTESIS

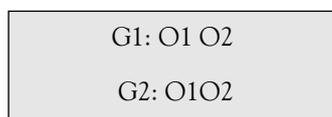
**Ho:** No existe diferencia en la prevalencia de estreñimiento entre adolescentes con y sin sobrepeso/obesidad.

**Ha:** Los adolescentes que presentan sobrepeso/obesidad tienen mayor prevalencia de estreñimiento que los eutróficos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo analítico, observacional, prospectivo, seccional transversal, estuvo constituido por 170 pacientes adolescentes de la ciudad de Trujillo atendidos en el consultorio externo de pediatría del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo de febrero de 2012.

### DISEÑO DEL ESTUDIO



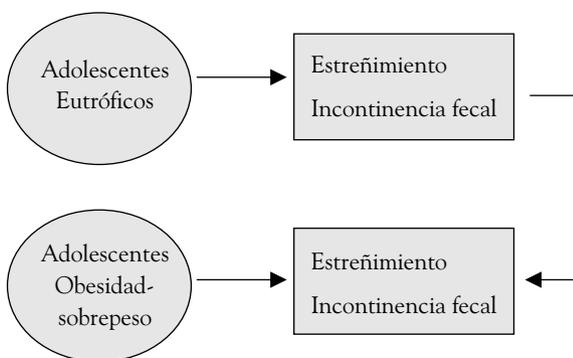
Donde:

G1: Grupo de adolescentes eutróficos.

G2: Grupo de adolescentes con sobrepeso-obesidad.

O1: Prevalencia de estreñimiento.

O2: Prevalencia de incontinencia fecal.



## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Adolescentes de 10 a 18 años que aceptan ser examinados y entrevistados por el investigador.
- Adolescentes nacidos en Trujillo que permiten medir peso y talla.

- Escolares sin enfermedades crónicas severas como neoplasias, tuberculosis, falla renal crónica, VIH y/o coagulopatías.
- Adolescentes cuyos padres acepten que sean examinados y respondan a las preguntas de la encuesta.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Adolescentes con malformaciones congénitas mayores y cromosomopatías.
- Adolescentes con endocrinopatías.
- Adolescentes con enfermedad mental mayor.
- Niños menores de 10 años y mayores de 18 años.

### MUESTRA

Conformada por 170 pacientes adolescentes de 10 a 18 años, la misma que se obtuvo al aplicar la fórmula para una sola población, teniendo en cuenta una prevalencia de estreñimiento reportada según los estudios revisados de 12%. La fórmula fue la siguiente:

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 pq}{(d)^2}$$

Donde:

n = Tamaño de la población a encuestar.

Zα = valor de distribución zeta para un error alfa de 0,05 = 1,96

p = 0,12 según la prevalencia reportada de estreñimiento.<sup>17</sup>

q = 1 - p = 0,88

d = 0,05

Reemplazando:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.12)(0.88)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.11)}{0.0025}$$

$$n = 170$$

## DEFINICIONES OPERACIONALES

### • Estado nutricional

Evaluado según los percentiles del índice de masa corporal para la edad y sexo de las curvas de la NCHS (National Center for Health Statistics) publicadas por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

Se considera el estado nutricional basado en el IMC cuando los percentiles para edad y sexo permiten hacer la siguiente descripción:

1. Eutrófico, cuando el IMC está entre los percentiles 10 y 85.
2. Sobrepeso, cuando el IMC está entre los percentiles 85 y 95.
3. Obesidad, cuando el IMC está sobre el percentil 95.

- **Estreñimiento**

Estreñimiento fue definido de acuerdo a los criterios de Roma III, modificados y combinados para adolescentes. Según estos criterios, estreñimiento es cuando tiene 2 o más de las siguientes manifestaciones:

1. Dos o menos deposiciones por semana.
2. Historia de movimientos intestinales difíciles.
3. Defecación difícil, que semeja un sausage, con cólicos o cámaras separadas difíciles.
4. Una sensación de evacuación incompleta.
5. Historia de deposiciones de gran diámetro que pueden obstruir el toilet.
6. Historia de incontinencia fecal.

Para los ítems 1 al 4 las situaciones deben ocurrir durante más del 25% del tiempo.

- **Incontinencia fecal**

Es la incapacidad para controlar la salida de gas y/o heces por el ano. Se caracteriza por la evacuación repetida de heces en lugares inapropiados (ropa o piso), ya sea de manera involuntaria o intencional, en un niño mayor de cuatro años. En el presente trabajo se relacionó con la presencia de estreñimiento funcional, siendo secundaria la retención intestinal por temor a la evacuación de heces gruesas y de gran tamaño.

## PROCEDIMIENTOS

Se procedió a captar pacientes adolescentes entre 10 y 18 años, en los ambientes de consultorio externo de pediatría del hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo de febrero del 2012. Posteriormente fueron encuestados cara a cara por el investigador para determinar la presencia de estreñimiento e incontinencia fecal según criterios establecidos de ROMA III. Inmediatamente después se les realizó pruebas de somatometría: peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC). El peso se determinó con el adolescente en posición de pie y descalzo, con ropa ligera mediante una balanza electrónica que pesa en kilos y gramos. La talla se determinó en posición de pie, descalzo con la espalda y talones pegados al tallímetro de madera graduada en centímetros. Los resultados de IMC fueron ubicados en el percentil correspondiente de las curvas de las CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Finalmente, los

datos se vaciaron en una hoja de recolección diseñada para tal fin. Los datos obtenidos desde la hoja de toma de datos son editados en un archivo del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19.0 para su procesamiento.

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

- **Estadística descriptiva.** En la presente investigación se utilizaron medidas descriptivas de resumen: medidas de tendencia central y de dispersión, como la desviación estándar.

- **Estadística inferencial.** Se utilizó el estadígrafo chi cuadrado en el análisis estadístico para las variables cualitativa ordinal independiente y dependiente cualitativa. Para el análisis bivariado se empleó el Chi cuadrado de Mantel Haenszel. Se consideró un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

- **Estadígrafos del estudio.** Se determinó el Odds ratio de tener estreñimiento por tener sobrepeso-obesidad.

## RESULTADOS

**Prevalencia del estreñimiento en la población de estudio.** La prevalencia de estreñimiento en el grupo de estudio fue 15,3 por 100 adolescentes atendidos entre 10 y 18 años. La prevalencia de estreñimiento en el grupo de sobrepeso y obesidad en el 3,5% y 8,8%, respectivamente, en comparación con el 2,9% de los pacientes eutróficos (Tabla 1).

**Prevalencia de incontinencia fecal en la población de estudio.** La prevalencia de incontinencia fecal fue de 8,8%. Esta se presentó de forma más frecuente en aquellos pacientes con sobrepeso-obesidad (7,7%) que en los eutróficos (1,2%) (Tabla 2).

**Riesgo de estreñimiento por obesidad y sobrepeso en adolescentes.** Los adolescentes con sobrepeso-obesidad tienen riesgo incrementado de estreñimiento con un OR de 3,36 (1,2-9,404). La asociación entre las variables obesidad-sobrepeso y estreñimiento son estadísticamente significativas (Tabla 3).

**Riesgo de estreñimiento por sobrepeso en adolescentes.** Los adolescentes con sobrepeso tienen riesgo incrementado de estreñimiento con un OR de 1,396 (1,2-9,404). La asociación entre las variables sobrepeso y estreñimiento no son estadísticamente significativas ( $p=0,596$ ) (Tabla 4).

**Riesgo de estreñimiento por obesidad en adolescentes.** Los adolescentes con obesidad tienen riesgo

incrementado de estreñimiento con un OR de 7,680. La asociación entre las variables obesidad sobrepeso y estreñimiento son estadísticamente significativas ( $p=0,0001$ ) (Tabla 5).

**Riesgo de incontinencia por sobrepeso- obesidad en adolescentes.** Los adolescentes con sobrepeso- obesidad tienen riesgo incrementado de incontinencia con un OR de 4,949. La asociación entre las variables obesidad-sobrepeso e incontinencia son estadísticamente significativas ( $p=0,024$ ) (Tabla 6).

**Riesgo de incontinencia fecal por sobrepeso en adolescentes.** Los adolescentes con sobrepeso tienen riesgo incrementado de incontinencia con un OR de 2,35. La asociación entre las variables sobrepeso e incontinencia no son estadísticamente significativas ( $p=0,4185046$ ) (Tabla 7).

**Riesgo de incontinencia por obesidad en adolescentes.** Los adolescentes con obesidad tienen riesgo incrementado de incontinencia con un OR de 9,73. La asociación entre las variables obesidad e incontinencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,0018303$ ) (Tabla 8).

**Riesgo de incontinencia en adolescentes con y sin estreñimiento según estado nutricional (IMC).** La presencia de incontinencia no se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de estreñimiento en los pacientes con sobrepeso-obesidad comparados con aquellos eutróficos. La presencia de incontinencia fecal en ausencia de estreñimiento se presentó con mayor frecuencia entre los pacientes con sobrepeso-obesidad comparados con aquellos eutróficos (Tabla 9).

**Riesgo de estreñimiento según sexo en adolescentes.** El sexo femenino es un factor de riesgo para estreñimiento en adolescentes con un OR de 2,570, siendo esta asociación estadísticamente significativa (Tabla 10).

**Riesgo de estreñimiento en adolescentes con sobrepeso-obesidad según sexo.** El sexo femenino es un factor de riesgo para estreñimiento en adolescentes con obesidad y sobrepeso con un OR de 3,714. Esta asociación fue estadísticamente significativa con un  $p=0,009$ . El sexo femenino es un factor de riesgo para estreñimiento en adolescentes eutróficos con un OR de 1,409. Esta asociación no fue estadísticamente significativa con un  $p=0,716$  (Tabla 11)

**Tabla 1**  
PREVALENCIA DEL ESTREÑIMIENTO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

ESTREÑIMIENTO	IMC			TOTAL
	Sobrepeso n (%)	Obesidad n (%)	Eutrófico n (%)	
Presente	6 (3,5)	15 (8,8)	5 (2,9)	26 (15,3)
Ausente	55 (32,4)	25 (14,7)	64 (37,6)	144 (84,7)
TOTAL	61 (35,9)	40 (23,5)	69 (40,66)	170 (100,0)

**Tabla 2**  
PREVALENCIA DE INCONTINENCIA FECAL EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

IMC	INCONTINENCIA FECAL		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Sobrepeso	4 (2,4)	57 (33,5)	61 (35,9)
Obesidad	9 (5,3)	31 (18,2)	
Eutrófico	2 (1,2)	67 (39,4)	69 (40,6)
TOTAL	15 (8,8)	155 (91,2)	170 (100,0)

(\*) Chi cuadrado, valor  $p=0,024$

**Tabla 3**  
**RIESGO DE ESTREÑIMIENTO POR OBESIDAD Y SOBREPESO EN ADOLESCENTES**

IMC	ESTREÑIMIENTO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Sobrepeso	6 (23,1)	55 (38,2)	61 (35,9)
Obesidad	15 (57,7)	25 (17,4)	40 (23,5)
Eutrófico	5 (19,2)	64 (44,4)	69 (40,6)
TOTAL	26 (100,0)	144(100,0)	170 (100,0)

(\*) Chi cuadrado, valor  $p=0,016$   
 (\*\*) Odds ratio: 3,360 (I.C.95%: 1,200 - 9,404)

**Tabla 4**  
**RIESGO DE ESTREÑIMIENTO POR SOBREPESO EN ADOLESCENTES**

GRUPO	ESTREÑIMIENTO		TOTAL* n (%)
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Sobrepeso	6 (54,5)	55 (46,2)	61 (46,9)
Eutrófico	5 (45,5)	64 (53,8)	69 (53,1)
TOTAL	11 (100,0)	119 (100,0)	130 (100,0)

(\*) Chi cuadrado, valor  $p = 0,596$   
 (\*\*) Odds ratio: 1,396 (I.C.95%: 0,404 - 4,827)

**Tabla 5**  
**RIESGO DE ESTREÑIMIENTO POR OBESIDAD EN ADOLESCENTES**

GRUPO	ESTREÑIMIENTO		TOTAL* n (%)
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Obesidad	15 (75,0)	25 (28,1)	40 (36,7)
Eutrófico	5 (25,0)	64 (71,9)	69 (63,3)
TOTAL	20 (100,0)	89 (100,0)	109 (100,0)

(\*) Chi cuadrado, valor  $p = 0.0001$   
 (\*\*) Odds ratio: 7.680 (I.C.95%: 2.524 – 23.367)

**Tabla 6**  
**RIESGO DE INCONTINENCIA POR SOBREPESO- OBESIDAD EN ADOLESCENTES**

IMC	ESTREÑIMIENTO		TOTAL*
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Sobrepeso	4 (26.7)	57 (36.8)	61 (35.9)
Obesidad		31 (20.0)	
Eutrófico	2 (13.3)	67 (43.2)	69 (40.6)
TOTAL	15 (100.0)	155 (100.0)	170 (100,0)

(\*) Chi cuadrado, valor  $p = 0.024$   
 (\*\*) Odds ratio: 4.949 (I.C.95%: 1.080 – 22.678)

**Tabla 7**  
**RIESGO DE INCONTINENCIA FECAL POR SOBREPESO EN ADOLESCENTES**

GRUPO	INCONTINENCIA		TOTAL* n (%)
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Sobrepeso	4 (66.7)	57 (45.9)	61 (46.9)
Eutrófico	2 (33.3)	67 (54.1)	69 (53.1)
TOTAL	6 (100.0)	124 (100.0)	130 (100.0)

(\*) Chi cuadrado, valor p = 0.4185046 (\*\*) Odds ratio: 2.35 (I.C.95%: 0.35 – 19.28)

**Tabla 8**  
**RIESGO DE INCONTINENCIA POR OBESIDAD EN ADOLESCENTES**

GRUPO	INCONTINENCIA		TOTAL* n (%)
	Presente n (%)	Ausente n (%)	
Obesidad	9 (81.8)	31 (31.6)	40 (36.7)
Eutrófico	2 (18.2)	67 (68.4)	69 (63.3)
TOTAL	11 (100.0)	98 (100.0)	109 (100.0)

(\*) Chi cuadrado, valor p = 0.0018303 (\*\*) Odds ratio: 9.73 (I.C.95%: 1.79 - 69.64)

**Tabla 9**  
**RIESGO DE INCONTINENCIA EN ADOLESCENTES CON Y SIN ESTREÑIMIENTO SEGÚN ESTADO NUTRICIONAL (IMC)**

			INCONTINENCIA		TOTAL* n (%)	
			Presente n (%)	Ausente n (%)		
Estreñimiento	Presente <sup>a</sup> (n = 26)	IMC	Sobrepeso- Obesidad	8 (80)	13 (81.3)	21 (80.8)
			Eutrófico	2 (20)	3 (18.7)	5 (19.2)
			Total	10 (100.0)	16 (100.0)	26 (100.0)
	Ausente <sup>b</sup> (n = 144)	IMC	Sobrepeso-Obesidad	5 (100.0)	75 (55.6)	80 (55.6)
			Eutrófico	0 (0.0)	64 (44.4)	64 (44.4)
			Total	5 (100.0)	139(100.0)	144 (100.0)

(a) Chi cuadrado de Mantel Haenszel; valor p=0.560 OR: 0.932 (I.C.95%: 0.126 - 6.781).

(b) Chi cuadrado de Mantel Haenszel; valor p=0.042 OR: 1.853 (I.C.95%: 1.589 - 2.161).

**Tabla 10**  
**RIESGO DE ESTREÑIMIENTO SEGÚN SEXO EN ADOLESCENTES**

ESTREÑIMIENTO	SEXO		TOTAL* n (%)
	Femenino n (%)	Masculino n (%)	
Presente	17 (65.4)	9 (34.6)	26 (100.0)
Ausente	61 (42.4)	83 (57.6)	144 (100.0)
TOTAL	78 (45.9)	92 (54.1)	170 (100.0)

(\*) Chi cuadrado, valor p = 0.030 (\*\*) Odds ratio: 2.570 (I.C.95%: 1.074 - 6.153)

**Tabla 11**  
**RIESGO DE ESTREÑIMIENTO EN ADOLESCENTES CON SOBREPESO-OBESIDAD SEGÚN SEXO**

			ESTREÑIMIENTO		TOTAL*	
			Presente n (%)	Ausente n (%)	n (%)	
Sobrepeso - obesidad	Presente <sup>a</sup>	Sexo	Femenino	14 (33.3)	28 (66.7)	42 (100.0)
			Masculino	7 (11.9)	52 (88.1)	59 (100.0)
			Total	21 (20.8)	80 (79.2)	101 (100.0)
	Ausente <sup>b</sup>	Sexo	Femenino	3 (8.3)	33 (91.7)	36 (100.0)
			Masculino	2 (6.1)	31 (93.9)	33 (100.0)
			Total	5 (7.2)	64 (92.8)	69 (100.0)

(a) Chi cuadrado de Mantel Haenszel; valor p = 0.009 OR: 3.714 (I.C.95%: 1.343 – 10.269)

(b) Chi cuadrado de Mantel Haenszel; valor p = 0.716 OR: 1.409 (I.C.95%: 0.220 – 9.008)

## DISCUSIÓN

A partir de una muestra obtenida de forma aleatoria de la población adolescente no institucionalizada atendida en el servicio de pediatría del hospital Víctor Lázarte Echegaray, los resultados del presente estudio ponen en evidencia que el sobrepeso y la obesidad constituyen un gran problema de salud pública. En general, se encontró que la prevalencia de sobrepeso fue del 35,9%, mientras que la prevalencia de obesidad fue del 23,5%. De esta forma, cerca del 60% de estos adolescentes presentaron valores de IMC por encima del percentil 85 considerado por los CDC de los EEUU para el diagnóstico de sobrepeso.<sup>21</sup> Esta alta prevalencia de sobrepeso-obesidad en nuestra población de adolescentes, posiblemente se encuentre en relación con factores dietéticos, niveles bajos de actividad e influencias hormonales propias de la edad.

El estreñimiento como enfermedad puede provenir de una defecación difícil y/o de un estancamiento fecal anómalo. Consiste en el paso de heces duras, evacuaciones dolorosas que a veces se presentan con incontinencia fecal. El estreñimiento es un problema frecuente en la edad pediátrica, siendo su origen idiopático hasta en el 95% de casos en la población infantil y adolescente además se asocia con el mal hábito alimentario e ingesta pobre en fibra. La prevalencia de estreñimiento en niños y adolescentes oscila entre 0,7% a 29,6%, con una mediana de 12%, siendo hasta 3 veces más frecuente en mujeres.<sup>17</sup> Asimismo, la frecuencia del estreñimiento en la población pediátrica ha sido cambiante según el área geográfica; así, en Canadá 16% de los niños se catalogaron como estreñidos; en Grecia, 15% de los niños entre 2

y 12 años de edad presentaron constipación crónica.<sup>24</sup> En el Reino Unido, el trastorno se encontró en 34% de los menores entre 4 y 7 años de edad.<sup>25</sup> En el presente estudio se obtiene una prevalencia global de estreñimiento de 15,3%. La prevalencia de estreñimiento en el grupo de adolescentes con sobrepeso y obesidad fue de 3,5% y 8,8% en comparación con el 2,9% de estreñimiento en los adolescentes eutróficos; asimismo evidenciamos un claro predominio en el sexo femenino (65,4% vs. 34,6%), con un OR de 2,57 (I.C.95%: 1,074 - 6,153) con respecto al sexo masculino; resultado similar al encontrado por Zaslavsky y colaboradores<sup>26</sup> que observaron predominio de sexo femenino en una proporción de 2,7:1,0.

Fishman y colaboradores<sup>6</sup>, en un reciente estudio en una clínica de obesidad, reportan una prevalencia de 23% de estreñimiento en una muestra de 80 niños obesos que acudieron a consulta ambulatoria refiriendo sintomatología de obesidad. Pashankar y colaboradores<sup>7</sup>, en un estudio prospectivo que incluyó a 719 niños entre 4 y 18 años con antecedente de obesidad, demuestran un riesgo de estreñimiento funcional del doble con respecto al grupo control conformado por 930 niños del mismo grupo etario con diagnóstico de niño sano; asimismo, en dicho estudio la prevalencia de obesidad fue similar en los niños estreñidos con y sin incontinencia fecal. En nuestro estudio los adolescentes con sobrepeso presentaron mayor riesgo de presentar estreñimiento que la población de adolescentes eutróficos (OR de 1,39); asimismo encontramos en aquellos adolescentes obesos un notable aumento en el riesgo de presentar estreñimiento (OR: 7,68), siendo este riesgo de alta significancia para dicho grupo.

En nuestro trabajo pudimos demostrar que el sexo femenino se comporta como un factor de riesgo para el estreñimiento en aquellas adolescentes con diagnóstico de sobrepeso-obesidad, con un OR de 3,71 y alta significancia estadística, en relación al grupo de adolescentes varones con el diagnóstico antes mencionado.

La incontinencia fecal de carácter funcional, definida como el escape involuntario de heces formadas en niños mayores de 4 años, de forma voluntaria o involuntaria, es una complicación frecuente de la retención fecal, a menudo es una frecuente forma de presentación del estreñimiento funcional y puede ser un marcador fiable de la severidad del mismo y de la efectividad del tratamiento. Fishman y colaboradores<sup>6</sup>, en su estudio de 80 niños obesos, refieren que el 15% cumplió criterios diagnósticos de incontinencia fecal, mientras que Pashankar y colaboradores<sup>7</sup> reportan presencia de incontinencia fecal en 334 de 719 (46%) niños con estreñimiento. Este último estudio informa además que el estreñimiento funcional se manifiesta hasta en 35% asociado a incontinencia fecal funcional, lo que se explicaría como reducción de la frecuencia de evacuaciones y adopción de hábito retentivo como producto de miedo a evacuación de heces duras y de gran volumen que originaría con el tiempo desensibilización y pérdida del mecanismo de continencia con posterior eliminación de material fecal de forma involuntaria.<sup>11</sup> Nuestro estudio encontró una prevalencia de incontinencia fecal de 8,8% frecuente en aquellos adolescentes con sobrepeso-obesidad (7,7%) que en los eutróficos (1,2%). Asimismo encontramos un fuerte incremento en el riesgo de incontinencia en los adolescentes con sobrepeso-obesidad (OR: 4,94), en comparación con aquellos adolescentes eutróficos, el mismo riesgo se eleva considerablemente (OR: 9,73) al considerar en nuestro análisis sólo a aquellos adolescentes con diagnóstico de obesidad.

Asimismo, se observó que el 38,5% de los pacientes estreñidos presentaban incontinencia fecal, mientras que en el 61,5% de pacientes estreñidos no se encontró asociación con incontinencia; resultados que difieren de los datos obtenidos en los estudios revisados, en los cuales se encuentra hasta un 35% de asociación entre estreñimiento e incontinencia funcionales<sup>7</sup> y que revelarían una mayor prevalencia de incontinencia no asociada a estreñimiento en nuestra población de adolescentes con sobrepeso-obesidad, posiblemente en relación a otros factores, como serían los psicológicos, orgánico-anatómicos y/o uso de medicamentos laxantes que pudieran explicar la elevada presencia de este tipo de incontinencia fecal no relacionada con estreñimiento en este grupo de pacientes, cuyo análisis escapa al objetivo del presente trabajo.

## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de estreñimiento e incontinencia fecal en la población estudiada fue de 13,5% y 8,8%, respectivamente.
2. La prevalencia de estreñimiento en adolescentes eutróficos fue de 2,9% y en aquellos con sobrepeso y obesidad fue de 3,5% y 8,8%, respectivamente.
3. La prevalencia de incontinencia fecal en adolescentes eutróficos fue de 1,2% y en aquellos con sobrepeso y obesidad fue de 2,4% y 5,3%, respectivamente.
4. Los adolescentes con obesidad tienen riesgo incrementado de estreñimiento e incontinencia fecal con OR de 7,7 y 9,7, respectivamente.
5. El sexo femenino es un factor de riesgo para el estreñimiento en adolescentes, con un OR de 2,6.
6. El sexo femenino es un factor de riesgo para el estreñimiento en adolescentes con sobrepeso-obesidad, con un OR de 2,6.
7. La presencia de incontinencia no se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de estreñimiento en los pacientes con sobrepeso-obesidad.

## RECOMENDACIONES

Recomendamos que se evalúe la sintomatología del ritmo evacuatorio de todo adolescente con obesidad, ya que los resultados de nuestro trabajo demuestran que esta es otra de las secuelas a largo plazo de esta condición. Asimismo sugerimos la realización de nuevos estudios para determinar los posibles factores relacionados con la incontinencia no asociada a estreñimiento en la población adolescente con sobrepeso y obesidad de nuestro medio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. 1998; 894: i-xii, 1-253.
2. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130:1519-26, 2006.
3. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*; 130:1527-37, 2006.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
5. Teitelbaum JE, Sinha P, Micale M, Yeung S, Jaeger J. Obesity is related to multiple functional abdominal diseases. *J Pediatr* 2009; 154:444-6.

6. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Noonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatrics* 2004; 145:253-4.
7. Pashankar D, Loening-Baucke V. Increased prevalence of obesity in children with functional constipation evaluated in an academic medical center. *Pediatrics* 2005; 116: 377-80.
8. Misra S, Lee A, Gensel K. Chronic constipation in overweight children. *JPENJ Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 81-4.
9. Pecora P, Suraci C, Antonelli M, De Maria S, Marrocco W. Constipation and obesity: a statistical analysis. *Boll SocItal Biol Sper* 1981; 57: 2384-8.16.
10. Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1807-14.
11. Delgado- Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, Melton LJ. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1801 - 6.
12. Pourhoseingholi MA, Kaboli SA, Pourhoseingholi A, Moghimi-Dehkordi B, Safae A, Mansoori BK, Habibi M, Zali MR. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J. Gastrointestin. Liver Dis* 2009; 18: 151-5.
13. de Carvalho EB, Vitolo MR, Gama CM, Lopez FA, Taddei JA, de Moraes MB. Fiber intake, constipation and overweight among adolescents in Sao Paulo City. *Nutrition* 2006; 22: 744-9.
14. Martínez-Costa C, Palao Ortuño MJ, Alfaro Ponce B et al. Functional constipation: prospective study and treatment response. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 418-425.
15. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*. 2009; 124: 1108-1115.
16. Van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow up beyond puberty. *Gastroenterol* 2003; 125: 357–363.
17. Suzanne M. Mugie, Marc A. Benninga, Carlo Di Lorenzo. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2011; 25 3-18.
18. Goodman E, Hinden BR, Khandelwal S. Accuracy of teen and parental reports of obesity and body mass index. *Pediatrics* 2000; 106: 52-8.
19. Farias Júnior JC de. Validade das medidas auto-referidas de peso e estatura para o diagnóstico do estado nutricional de adolescentes. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2007; 7: 167-74.
20. World Health Organization: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series. 1995; 854: 1-452.
21. Centers for Disease Control and Prevention and National Center for Health. Statistics: 2000 CDC growth charts: United States Hyaltsville; 2002.
22. Medeiros LCS, Morais MB, Tahan S, Fukushima E, Motta ME, Fagundes-Neto U. Características clínicas de pacientes pediátricos com constipação crônica de acordo com o grupo etário. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 340-4.
23. Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, Schaffer G, Marshall BM, Di Lorenzo C. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr* 2009; 154: 322-6.
24. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, Constantopoulos A, Messaritakis J. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 169-174.
25. Loening Baucke V. Constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339: 155-156.
26. Zaslavsky C, De Barros SG, Gruber AC, MacIel AC, Da Silveira TR. Chronic functional constipation in adolescents: clinical findings and motility studies. *J Adolesc Health*. 2004; 34: 517-22.
27. Van der Sijp JRM, Kamm MA, Nightengale JM, et al. Circulating gastrointestinal hormone abnormalities in patients with severe idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 1351-1356.
28. Pieramico O, Malfertheiner P, Nelson DK, Glasbrenner B, Ditschuneit H. Interdigestive gastroduodenal motility and cycling of putative regulatory hormones in severe obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27 :538-544.



## Índice leucoglicémico como indicador pronóstico de mortalidad por eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus\*

Leucoglycemic index as a prognostic indicator of mortality for cardiovascular events in patients with diabetes mellitus

*Giselle Dálila Sánchez Silva<sup>1</sup>, David Sevilla Rodríguez<sup>2</sup>,  
Yessica Anais Pérez Pérez<sup>1</sup>, Clariza Infante Fernández<sup>1</sup>*

### RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la validez del índice leucoglicémico como factor predictivo de mortalidad por eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus II en el Hospital Regional de Cajamarca.

**Material y método.** Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, analítico, de test diagnóstico. La población de estudio estuvo constituida por 78 pacientes adultos de ambos sexos según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos según la presencia o ausencia del evento final: mortalidad. Se aplicaron las pruebas estadísticas chi cuadrado y t de student para la verificación de hipótesis.

**Resultados.** La validez predictiva del índice leucoglucémico con un punto de corte de 1700 se expresó en los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, los cuales fueron: 81%, 90%, 81% y 90%, respectivamente. El área bajo la curva del índice leucoglucémico fue de 0,93. La diferencia de promedios de los valores de índice leucoglucémico en el grupo de pacientes fallecidos y sobrevivientes fueron de gran significancia estadística ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones.** El mejor punto de corte encontrado para el índice leucoglicémico como elemento predictor de mortalidad en eventos cardiovasculares coronarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue el de 1700. El área bajo la curva para el índice leucoglicémico de 0,93, lo que asigna un grado de exactitud alta.

**Palabras clave:** Índice leucoglucémico. Mortalidad. Eventos cardiovasculares.

\* Recibido: 30 de abril del 2012; aprobado: 30 de setiembre del 2012.

<sup>1</sup> Médico cirujana. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

<sup>2</sup> Médico internista del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

## ABSTRACT

**Objective.** Determine the predictive value of leucoglycemic index like predictive factor of mortality for cardiovascular events in diabetes mellitus type 2 patients Cajamarca Regional Hospital.

**Methods.** Was conducted a analitic, observational, analitic, diagnostic test. The study population was conformed for 78 adults patients male and females, by inclusion and exclusion criteries distributed in 2 groups in order to the ausence or presence to the mortality final event. The stadistics aplicated were chi cuadrado ant de student tests.

**Results.** The predictive value of the leucoglycemic index to the point of care up to 1700 was expresated in the sensibility, especificity, predictive positive value and predictive negative value : 81%, 90%, 81% y 90%. The under the curve area to the leucoglycemic index was 0,93 The diference between the averages of the leucoglycemic index in the patients died and survivors has great estadistical significance ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions.** The best point of care to the leucoglycemic index likepredictor of mortality in coronary cardiovascular events in patients with diabetes mellitus type 2 was of 1700. The area under the curve to the leucoglycemic index was of 0,93, and this mean a high degree of exactitude.

**Key words:** Leucoglycemic index , cardiovascular events, mortality.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es conocida desde hace mucho tiempo como un factor de riesgo cardiovascular, teniendo estos pacientes de 2 a 4 veces más posibilidades de morir por complicaciones cardiovasculares que los no diabeticos<sup>1</sup>; además, la evidencia epidemiológica sugiere que la prevalencia de las complicaciones cardiovasculares debido a esta se encuentra en aumento.<sup>2</sup> Entre los eventos cardiovasculares se encuentran: cardiopatía isquémica, accidentes vasculares cerebrales (AVC) y arteriopatía periférica<sup>3</sup>. De ellas, la enfermedad coronaria es la causa de la mayor parte de la mortalidad.<sup>1,3,4</sup> Muchos de estos son entidades clínicas de marcado aumento dentro de la epidemiología nacional, que además se encuentran como causas de gran morbimortalidad<sup>5</sup>.

La prevalencia estimada de diabetes en todo el mundo en adultos en el 2010 es de 6,4%, y se prevé que este valor aumente a 7,7% para el año 2030. En el 2000, había 19 millones de diabéticos en América Latina y en el Perú el reporte fue de más de un millón de casos, con una prevalencia en Lima de 7,6%.<sup>5</sup>

El protagonismo de la hiperglucemia y su relación con los eventos isquémicos han sido bien establecidos.<sup>6</sup> Se ha demostrado una relación directa entre los valores de glucemia en ayunas y la incidencia de infarto, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular<sup>7</sup>. La alteración fundamental desencadenada por la hiperglucemia se produce en el endotelio vascular.<sup>6-14</sup> La disfunción endotelial se traduce en vasoconstricción, hiperplasia de

la capa media vascular, inflamación y estado protrombótico por alteración de la fibrinólisis y la función de las plaquetas.<sup>6</sup> Cabe resaltar que la presentación del infarto agudo en miocardio de los pacientes diabéticos es atípica, conocida también como indolora o silente<sup>1</sup>, y que además los pacientes que ingresan con valores elevados de glicemia presentan un peor pronóstico.<sup>6,10</sup>

Otro aspecto a tener en cuenta es la participación de fenómenos inflamatorios en la fisiopatología de los eventos coronarios.<sup>8</sup> La inflamación tiene un papel importante en las lesiones ateroscleróticas, ya que afecta a diversos estados del desarrollo del ateroma, que van desde el reclutamiento inicial de leucocitos hasta la rotura de la placa aterosclerótica inestable.<sup>12</sup> Se ha visto la aparición varias moléculas que representan marcadores de riesgo entre estos de un aumento en el conteo de leucocitos.<sup>9</sup> Se ha observado que el recuento de leucocitos estaba asociado con los niveles de insulina y glucemia de ayuno de manera directamente proporcional demostrando así una asociación positiva con la glicemia de ayuno y la resistencia a la insulina.<sup>11</sup> De esta manera, es posible que la inflamación y la función endotelial estén entre varios antecedentes comunes para diabetes y enfermedad cardíaca coronaria.

El índice leucoglicémico se define como el producto del dosaje de glucemia multiplicado por el recuento leucocitario y el producto de estos dividido entre 1000<sup>15</sup>. Este ha demostrado su eficacia en estudios al mostrar significancia estadística entre la presencia de valores elevados de este y pronóstico más ominoso para los

pacientes que sufren de eventos cardiovasculares.<sup>13</sup> El índice leucoglicémico ha sido identificado como una herramienta simple, útil, fiable y con disposición universal para estratificar precozmente el riesgo del infarto.<sup>15</sup>

En un estudio realizado por Macin et al<sup>6</sup>, en Argentina, de tipo observacional, prospectivo, con 565 pacientes con síndrome coronario agudo en 1997, la hiperglucemia en el momento del ingreso  $\geq 128$  mg/dl, hazard ratio [HR]=2,41;  $p=0,021$  se asoció con un mayor riesgo a largo plazo y fue, además, un fuerte predictor de riesgo independiente.

Vivas et al<sup>16</sup>, al realizar un estudio en España, de tipo cohortes históricas, con 558 pacientes, se observó que la primera glicemia en ayunas se mostró como un mejor predictor de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo (muerte o reinfarto). La primera glicemia en ayunas con valores de 126 - 200 mg/dl, mostró un odds ratio [OR]=5,26; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,09 - 25,45; y con valores de  $> 200$  mg/dl, un OR=6,66; IC del 95%, 2,05 - 21,63 mientras que la glicemia inicial al ingreso con valores de 126 - 200 mg/dl, y un OR=0,84; IC del 95%, 0,63 - 1,05; y para valores de  $> 200$  mg/dl, OR=1,14; IC del 95%, 0,29 - 4,51, demostrando así a la primera glicemia en ayunas como mejor predictor de riesgo.

Sanjuán et al<sup>17</sup>, en su estudio realizado en España, de tipo cohorte prospectivo con 834 pacientes en 2004, demostró también que la hiperglucemia al ingreso es un factor predictor de mortalidad y arritmias en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. Con un punto de corte de 140 mg/dl y un HR=2; IC del 95%, 1,2 - 3,5.

Bodí et al<sup>18</sup>, en su estudio realizado en España, de tipo prospectivo, observacional, con 1118 pacientes en el 2000, concluyó que el recuento leucocitario determinado en las primeras horas de un IAM demostró ser un predictor independiente de otras variables de contrastado valor pronóstico para predecir la mortalidad total a largo plazo en el infarto agudo al miocardio con o sin elevación del ST. En el estudio, el recuento leucocitario fue dividido en 3 puntos de corte RL1 ( $< 10 \times 10^3$  células/ml), RL2 ( $10 - 14,9 \times 10^3$  células/ml), RL3 ( $\geq 15 \times 10^3$  células/ml). A su vez, los pacientes fueron divididos en pacientes que presentaron infarto agudo al miocardio con elevación de ST (IAMEST) y sin elevación de ST (IAMSEST). Los Hazard Ratios encontrados para el grupo con IAMSEST fueron 1,61 (1,03 - 2,51;  $p=0,036$ ) para RL2 y 2,07 (1,08 - 3,94;  $p=0,027$ ) para RL3; mientras que para el grupo con IAMEST fueron 2,22 (1,35 - 3,63;  $p=0,002$ ) para RL2 y 2,07 (1,13 - 3,76;  $p=0,017$ ) para RL3.

Quiroga et al<sup>15</sup>, en su estudio realizado en Argentina, de tipo prospectivo, observacional, unicentrico con 101 pacientes en 2007 sobre el índice leucoglicémico, usando el análisis de curvas ROC para determinar el punto de corte, demostró que cuando este fue  $> 1.600$  presentó una fuerte asociación con las complicaciones intrahospitalarias del infarto, punto final combinado (muerte, insuficiencia cardíaca y angina postIAM) del estudio (OR 6,2; IC95% 2,65 - 15,55) (RR 2,66%; IC95% 1,65 - 4,15).

Las complicaciones cardiovasculares de diabetes mellitus tipo 2 son: cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales (AVC) y la arteriopatía periférica. Estas son las principales causas de mortalidad en pacientes que presentan esta enfermedad crónicamente. En esta oportunidad investigaremos una herramienta predictora de mortalidad, el índice leucoglicémico, estudio que será realizado en el Hospital Regional de Cajamarca, en colaboración con el programa de control de Diabetes y con el departamento de emergencia.

El aumento en la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 y por ende, el de sus complicaciones cardiovasculares hace fundamental el uso de una herramienta que prediga adecuadamente la mortalidad por eventos cardiovasculares mayores y que además resulte práctica y poco costosa. Por eso de la necesidad de este estudio que será realizado en el Hospital Regional de Cajamarca, lo cual permitirá validar aun mas este instrumento.

## FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es el índice leucoglicémico un factor pronóstico de mortalidad por eventos cardiovasculares agudos en pacientes con diabetes mellitus II?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez del índice leucoglicémico como factor predictivo en la mortalidad por eventos cardiovasculares agudos en pacientes con diabetes mellitus 2.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la sensibilidad del índice leucoglicémico.
2. Determinar la especificidad del índice leucoglicémico.
3. Determinar el valor predictivo positivo del índice leucoglicémico.
4. Determinar el valor predictivo negativo del índice leucoglicémico.

## HIPÓTESIS

- H0: el índice leucoglicémico no es un factor predictivo de mortalidad por eventos coronarios agudos en pacientes con diabetes mellitus 2.
- H1: el índice leucoglicémico sí es un factor predictivo de mortalidad por eventos coronarios agudos en pacientes con diabetes mellitus 2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio observacional, analítico, de pruebas diagnósticas, analizó información de una serie de 76 pacientes entre 40 - 60 años con diabetes mellitus 2 atendidos en el Hospital Regional de Cajamarca en el periodo comprendido entre julio-setiembre 2011.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión

- Pacientes con diabetes mellitus 2 entre 40 y 60 años.
- Pacientes con IMA.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de infarto agudo al miocardio.
- Pacientes con enfermedades sistémicas inflamatorias (lupus, artritis reumatoidea, etc.).
- Pacientes con enfermedades hematológicas.

#### Criterios de eliminación

- Pacientes que fallezcan durante la investigación por otra causa que no sea cardiovascular.
- Pacientes que se extravíen durante la investigación.

### TAMAÑO MUESTRAL

$$n_0 = \frac{(1,96)^2 (0,4)^2}{(0,09)^2}$$

$$n_0 = \frac{(3,8416) (0,16)}{(0,0081)}$$

$$n_0 = \frac{0,6146}{0,0081}$$

$$n_0 = 75,87 = 76$$

**TIPO DE MUESTREO:** Aleatorio Simple.

## DEFINICIONES OPERACIONALES

- **Índice leucoglicémico.** Relación entre conteo leucocitario y glicemia.
- **Eventos Cardiovasculares.** Conjunto de eventos ocasionados por afección, tanto micro como macrovascular.
- **Infarto agudo al miocardio.** Estado de necrosis por isquemia e hipoxia del tejido miocárdico que implica manifestaciones clínicas electrocardiográficas (elevación de segmento ST y aparición de onda Q) y movilización de enzimas cardíacas (elevación 2 veces por encima de valores normales de troponina T).
- **Diabetes Mellitus tipo 2.** Enfermedad que se produce por resistencia a la insulina y se manifiesta como hiperglicemia y se diagnostica por glicemia > 120 en ayunas en 2 oportunidades.

## PROCEDIMIENTO

Se solicitó, en primera instancia, el consentimiento del hospital de donde se consiguieron las historias clínicas. Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvieron los datos necesarios (niveles de glicemia y recuento leucocitario) en cooperación con el médico de turno. Los datos obtenidos se vaciaron en un archivo Excel 2003. Luego los datos fueron trasladados a una base de SPSS-18 para su procesamiento.

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una computadora Pentium IV con Windows XP PROFESIONAL 2003 y el Paquete estadístico SPSS v.18. Los datos obtenidos desde las historias clínicas fueron pasados a una base de datos del programa SPSS v 18.0 y se analizaron en base a estadística descriptiva, presentando en tablas de doble entrada y obteniendo los estadígrafos como valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad.

- Estadística descriptiva.** En la presente investigación se utilizaron las medidas descriptivas de resumen: las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión como la desviación estándar. Además se elaboraron tablas de doble entrada.
- Estadística Inferencial.** Se utilizaron en el análisis estadístico para las variables cualitativa independiente y dependiente categórica; el estadígrafo Chi cuadrado para los dominios de la encuesta. La significación se midió según cada estadígrafo para p menor o igual a 0,05.

c) **Estadígrafos del estudio.** Se utilizaron las curvas ROC, dado que es un estudio de pruebas diagnósticas y nos permitió arrojar resultados sobre especificidad y sensibilidad. Para tal fin, se calculó el área bajo la curva el cual se interpretó de la siguiente manera:

Valores del área bajo la curva ROC	Interpretación
0,5 - 0,69	Exactitud baja para la prueba en estudio.
0,7 - 0,89	Exactitud intermedia para la prueba en estudio.
> 0,9	Exactitud alta para la prueba en estudio.

## RESULTADOS

**Características de los pacientes incluidos en el estudio.** Al distribuir a los pacientes en dos grupos –fallecidos y no fallecidos– se observó que en ambos grupos hubo predominio de sexo masculino (62% y 65%, respectivamente). La edad promedio del primer y segundo grupo fue de 58,04 años y 56,62 años, respectivamente. En el grupo de fallecidos se observó una mayor frecuencia de síndrome coronario agudo (SICA) con elevación del segmento ST, en comparación con los no fallecidos que presentaron SICA sin elevación del segmento ST (SEST) (69% y 73% respectivamente) (Tabla 1).

**Valor predictor de mortalidad por eventos cardiovasculares del índice leucoglicémico con un punto de corte de 1500.** La mayor parte de los pacientes fallecidos presentaron un índice leucoglicémico mayor de 1500 (n=24) en comparación con los no fallecidos en los cua-

les su índice leucoglicémico fue menor e igual a 1500 (n=32). La sensibilidad y especificidad de este punto de corte fue de 92% (I.C.95%: 73,4% - 98,7%) y 62% (I.C.95%: 47% - 74,4%), respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue de 55% (I.C.95%: 39% - 69,3%) y 94,1% (I.C.95%: 78,9% - 99%), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (Tabla 2).

**Valor predictor de mortalidad por eventos cardiovasculares del índice leucoglicémico con un punto de corte de 1600.** La mayor parte de los pacientes fallecidos presentaron un índice leucoglicémico mayor de 1600 (n=22) en comparación con los no fallecidos en los cuales su índice leucoglicémico fue menor e igual a 1500 (n=40). La sensibilidad y especificidad de este punto de corte fue de 85% (I.C.95%: 64,3% - 95%) y 77% (I.C.95%: 62,8% - 87,0%), respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue de 65% (I.C.95%: 46,5% - 79,7%) y 91% (I.C.95%: 77,4% - 97%), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (Tabla 3).

**Valor predictor de mortalidad por eventos cardiovasculares del índice leucoglicémico con un punto de corte de 1700.** La mayor parte de los pacientes fallecidos presentaron un índice leucoglicémico mayor de 1700 (n=21) en comparación con los no fallecidos, en los cuales su índice leucoglicémico fue menor e igual a 1500 (n=47). La sensibilidad y especificidad de este punto de corte fue de 81% (I.C.95%: 60% - 92,7%) y 90% (I.C.95%: 78,2% - 96,4%), respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue de 81% (I.C.95%: 60%

Tabla 1  
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS
<b>Sexo</b>		
Masculino	62% (n=16)	65% (n=34)
Femenino	38% (n=10)	35% (n=18)
<b>Edad, años</b>		
Promedio	58.04	56.62
Mínimo	44	46
Máximo	78	82
<b>Evento cardiovascular</b>		
SICA SEST	31% (n=8)	73% (n=38)
SICA CEST	69% (n=18)	27% (n=14)

Fuente: Hospital Regional Cajamarca-Archivo de historias clínicas-2011.

- 92,7%) y 90% (I.C.95%: 78,2% - 96,4%) respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (Tabla 4).

**Valor predictor de mortalidad por eventos cardiovasculares del índice leucoglicémico con un punto de corte de 1800.** La mayor parte de los pacientes fallecidos presentaron un índice leucoglicémico mayor de 1800 ( $n=15$ ) en comparación con los no fallecidos, en los cuales su índice leucoglicémico fue menor e igual a 1500 ( $n=51$ ). La sensibilidad y especificidad de este punto de corte fue de 58% (I.C.95%: 37,2% - 76%) y 98%

(I.C.95%: 88,4% - 99,9%), respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue de 94% (I.C.95%: 67,7% - 99,7%) y 82% (I.C.95%: 70,1% - 90,4%), respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (Tabla 5).

**Valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del índice leucoglicémico.** Los valores de sensibilidad alcanzados corresponden a los puntos de corte 1200 y 1300 (100%, respectivamente). La especificidad, deducida de su complemento  $1 - \text{especificidad}$  fue mayor para

**Tabla 2**  
VALOR PREDICTOR DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES DEL ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO CON UN PUNTO DE CORTE DE 1500

ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO	FALLECIDOS		TOTAL*
	Si	No	
> 1500	24	20	44
≤ 1500	2	32	34
<b>Total</b>	26	52	78

Fuente: Hospital Regional Cajamarca-Archivo de historias clínicas-2011

Sensibilidad:	92% (I.C.95%: 73,4% - 98,7%).
Especificidad:	62% (I.C.95%: 47% - 74,4%).
Valor predictivo positivo:	55% (I.C.95%: 39% - 69,3%).
Valor predictivo negativo:	94,1% (I.C.95%: 78,9% - 99%).
Chi cuadrado:	58,53.
p:	< 0,01.

**Tabla 3**  
VALOR PREDICTOR DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES DEL ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO CON UN PUNTO DE CORTE DE 1600

ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO	FALLECIDOS		TOTAL*
	Si	No	
> 1600	22	12	34
≤ 1600	4	40	44
<b>Total</b>	26	52	78

Fuente: Hospital Regional Cajamarca-Archivo de historias clínicas-2011

Sensibilidad:	85% (I.C.95%: 64,3% - 95%).
Especificidad:	77% (I.C.95%: 62,8% - 87,0%).
Valor predictivo positivo:	65% (I.C.95%: 46,5% - 79,7%).
Valor predictivo negativo:	91% (I.C.95%: 77,4% - 97%).
Chi cuadrado:	45,19.
p:	< 0,01.

los puntos de corte 1900 y 2000 (100% respectivamente) (Tabla 6).

**Curva trazada utilizando los diferentes valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del índice leucoglicémico.** El área bajo la curva fue de 0,91 (91%), lo cual significa que un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo de fallecidos con SICA tendrá el 91% de las veces un valor de índice leucoglicémico mayor que un paciente elegido al azar del grupo de sobrevivientes con SICA (Fig. 1).

**Puntaje promedio y desviación estándar del índice leucoglicémico de acuerdo a la mortalidad.** El puntaje promedio del índice leucoglicémico para aquellos pacientes que fallecieron y no los que fallecieron fue de  $1,823 \pm 205$  y  $1457 \pm 193$ , respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (Tabla 7).

## DISCUSIÓN

En la primera tabla podemos observar algunos datos representativos de los grupos en estudio respecto a ciertas variables intervinientes en la presente investigación.

**Tabla 4**  
VALOR PREDICTOR DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES DEL ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO CON UN PUNTO DE CORTE DE 1700

ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO	FALLECIDOS		TOTAL*
	Si	No	
> 1700	21	5	26
≤ 1700	5	47	52
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>52</b>	<b>78</b>

Fuente: Hospital Regional Cajamarca-Archivo de historias clínicas-2011.

Sensibilidad:	81% (I.C.95%: 60% - 92,7%).
Especificidad:	90% (I.C.95%: 78,2% - 96,4%).
Valor predictivo positivo:	81% (I.C.95%: 60% - 92,7%).
Valor predictivo negativo:	90% (I.C.95%: 78,2% - 96,4%).
Chi cuadrado:	69,86.
p:	< 0,01.

**Tabla 5**  
VALOR PREDICTOR DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES DEL ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO CON UN PUNTO DE CORTE DE 1800

ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO	FALLECIDOS		TOTAL*
	Si	No	
> 1800	15	1	16
≤ 1800	11	51	62
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>52</b>	<b>78</b>

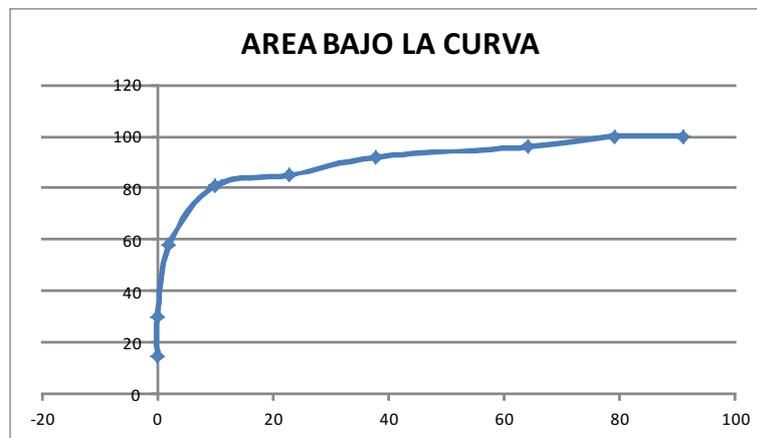
Fuente: Hospital Regional Cajamarca-Archivo de historias clínicas-2011.

Sensibilidad:	58% (I.C.95%: 37,2% - 76%).
Especificidad:	98% (I.C.95%: 88,4% - 99,9%).
Valor predictivo positivo:	94% (I.C.95%: 67,7% - 99,7%).
Valor predictivo negativo:	82% (I.C.95%: 70,1% - 90,4%).
Chi cuadrado:	108,29.
p:	< 0,01.

**Tabla 6**  
**VALORES DE SENSIBILIDAD Y DEL COMPLEMENTO DE LA**  
**ESPECIFICIDAD SEGÚN LOS DIFERENTES PUNTOS DE**  
**CORTE DEL ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO**

PUNTO DE CORTE	1 - ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
1200	91	100
1300	79	100
1400	64	96
1500	38	92
1600	23	85
1700	10	81
1800	2	58
1900	0	30
2000	0	15

Fuente: Hospital Regional Cajamarca - Archivo de historias clínicas - 2011.



Área bajo la curva: 0.91

**Figura 1.** Curva trazada utilizando los diferentes valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del índice leucoglicémico

**Tabla 7**  
**PUNTAJE PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL ÍNDICE**  
**LEUCOGLICÉMICO DE ACUERDO A LA MORTALIDAD**

ÍNDICE LEUCOGLICÉMICO	MORTALIDAD	
	Si	No
Puntaje promedio	1457	1823
Desviación estándar	193	205

Fuente: Hospital Regional Cajamarca-Archivo de historias clínicas-2011.

§<sup>4</sup>t<sup>o</sup> de Student: 7.67

§p < 0.01

Cabe resaltar que la totalidad de la población estudiada fue dividida en 2 grupos según el desenlace final, esto es fallecidos y sobreviviente, encontrándose a 26 pacientes en el primer grupo y a 56 pacientes en el segundo; respecto a la distribución por sexo en ambos grupos existió un predominio del sexo masculino en las 2 con porcentajes de 62 y 65%, respectivamente; esto resulta un criterio a tomar cuenta para afirmar que ambos grupos presentaban homogeneidad, condición de suma importancia al realizar un estudio analítico.

Respecto a la variable edad observamos una distribución uniforme de la misma en ambos grupos, lo que se pone de manifiesto al observar en primer término los promedios de edades en ambos (58,04 y 56,52 años) apreciando una diferencia de casi año en medio en los promedios entre uno y otro que resulta nada significativo; por otro lado, observamos que los rangos de valores entre los cuales se ubicaron fue bastante similar: de 44 a 78 años en el grupo de fallecidos y de 46 a 82 en el grupo de sobrevivientes.

Para completar este análisis descriptivo inicial mencionamos los subtipos de eventos cardiovasculares desarrollados por los pacientes en ambos grupos; se registraron las 2 formas principales de síndrome coronario agudo: el que presenta elevación del segmento st y la forma con infradesnivel en el mismo segmento. Se observó que en el grupo de fallecidos fue mucho más frecuente la variante con elevación del st con un 69%, en tanto que en el grupo de sobrevivientes lo fue la variante sin elevación el st con un 73%. Esto se ajusta a lo referido por la bibliografía que refiere existencia de mayor mortalidad en el infarto transmural por lo menos durante la fase de estancia hospitalaria, que fue el momento en que estos pacientes fueron registrado en el presente estudio.

A partir de la segunda tabla es cuando se realiza la valoración del índice leucoglicémico como predictor de mortalidad, para lo cual, tomando como referencia un punto de corte de 1500, se realiza la distribución de los pacientes del estudio en función de la tabla tetracórica haciendo posteriormente el cálculo de los parámetros correspondientes; encontrando para este referente valores de sensibilidad y valor predictivo negativo bastante buenos con 92% y 94%, respectivamente; sin embargo los valores de especificidad y valor predictivo positivo no cubren las expectativas en cuanto a los requerimientos mínimos de un test predictor. Con el siguiente punto de corte evaluado, que fue de 1600, encontramos la misma tendencia en cuanto a la sensibilidad y valor predictivo negativo, las que fueron de 85% y 91%, respectivamente; en tanto que los otros 2 parámetros: especificidad y valor

predictivo positivo, aun cuando son mayores respecto al punto de corte anterior con valores de 77% y 65%, todavía distan de ser valores ideales.

Al distribuir a los pacientes tomando en cuenta un punto de corte de 1700 para el índice leucoglicémico, encontramos en esta ocasión que a medida que aumenta el punto de corte los valores de especificidad y valor predictivo positivo se elevan, determinando unos valores más homogéneos respecto a su distribución, pues se observa que los 4 parámetros se encuentran por encima de 80%, así encontramos una especificidad y valor predictivo negativo de 90%, mientras que la sensibilidad y el valor predictivo positivo puntúan en 81%; todos ellos valores aceptables de validez.

Finalmente, con un valor de 1800 para el índice, nos encontramos con el otro extremo de la distribución, en donde los valores de especificidad y valor predictivo positivo tienen ahora los mejores valores con 98% y 94%, respectivamente, mientras que son los valores de sensibilidad y valor predictivo negativo los que ofrecen una pobre capacidad con 58% y 82%, respectivamente. Sobre todo, esto se aplica para la sensibilidad, que es el peor valor de toda la serie. Tras este análisis queda claro que el punto de corte que ofrece mejor valor como predictor de mortalidad en pacientes con eventos coronarios en pacientes diabéticos tipo 2 para la población estudiada, lo constituye el valor de 1700 y esto fue verificado a través de la aplicación del estadístico chi cuadrado, el cual encontró una asociación con gran significancia estadística para la distribución ofrecida por el mencionado valor.

Posteriormente se realizó el cálculo del área bajo la curva para la variable índice leucoglicémico, la que fue diseñada tomando como referencia los valores de las sensibilidades y los complementos de los valores de la especificidad ofrecidos por los diferentes punto de corte considerados para la variable dependiente; incluso de aquellos valores extremos que no tendrían utilidad en la aplicación de la escala en la práctica clínica diaria; pero que para efectos de este análisis estadístico permiten el diseño de una gráfica en forma de curva, que delimita un área cuyos valores oscilan desde el cero hasta la unidad y que mientras mayor es, más posibilidades ofrece de que un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo y fallecidos por esta condición en estudio, tenga un valor de índice leucoglicémico mayor que un paciente elegido al azar del grupo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo y fallecidos por esta condición en estudio. La posibilidad de que esto suceda fue calculada en un 93% para la variable en estudio, valor que confiere una

elevada exactitud diagnóstica para la prueba en evaluación.

En la última tabla se valora la utilidad del índice en estudio distribuyendo a la población en investigación en función de la presencia o ausencia del evento final de mortalidad; así, en el presente estudio hemos encontrado que de los 78 pacientes se distribuyeron en 26 fallecidos y 52 sobrevivientes; posteriormente se realizó el cálculo de los promedios de los índices leucoglucémicos de los pacientes en ambos grupos, encontrándose que estos fueron de 1825 y 1457 y esta evidente diferencia era de esperarse en función de los análisis realizados anteriormente, pero igual tenían que ser validadas estadísticamente.

Para este objetivo se utilizó la prueba *t* de student, la que utiliza medidas de centralización y de dispersión de una variable cuantitativa como lo fue en este caso el valor del índice, y a través de una ecuación verifica que las diferencias observadas entre los promedios de los puntajes encontrados para cada grupo no sean producto del azar; en este sentido, el valor calculado del “*t*” de student en la presente distribución muestral fue de 7,67; valor suficientemente elevado como para concluir en que la posibilidad de error estadístico de tipo 1 es menor incluso al 1%, lo que permite afirmar que existe diferencia de gran significación entre los promedios de la variable independiente en ambos grupos; y este sería un análisis estadístico más que refuerza el valor predictor del índice para la patología en estudio.

Respecto a los antecedentes encontrados en la revisión bibliográfica destaca Macin et al<sup>6</sup> en Argentina, de tipo observacional, prospectivo, con 565 pacientes con síndrome coronario agudo en 1997, la hiperglucemia en el momento del ingreso  $\geq 128$  mg/dl, hazard ratio [HR]=2,41;  $p=0,021$  se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo. En esta investigación se reconoce el valor predictor de mortalidad de uno de los elementos que forman parte del índice leucoglucémico, así que directamente no es comparable a los resultados obtenidos en nuestra investigación; aun así expresa una tendencia de predicción sobre el evento final mortalidad, que es coincidente con lo expresado en nuestra serie grupal.

Respecto al estudio de Vivas et al<sup>16</sup> en España, de tipo cohortes históricas, con 558 pacientes, se observó respecto a la primera glicemia en ayunas que con valores de 126-200 mg/dl, mostró un odds ratio [OR]=5,26 y con valores de  $> 200$  mg/dl, un OR=6,66 para un desenlace correspondiente a muerte o reinfarcto en la evolución de estos pacientes; de la misma manera que en el caso anterior, se verifica el riesgo asociado a una condición de glu-

cemias elevadas con riesgo de mortalidad y además de reinfarcto con todas las implicancias de este nuevo evento en la evolución de estos pacientes; y aunque nuestra variable índice leucoglucémico suma a la glucosa otro parámetro, pues se puede extrapolar que las coincidencias de ambos estudios se encuentran en la tendencia descrita por la variable glucemia.

En cuanto al estudio de Bodí et al<sup>18</sup> en España, de tipo prospectivo, observacional, con 1118 pacientes en el 2000, el recuento leucocitario fue dividido en 3 puntos de corte RL1 ( $< 10 \times 10^3$  células/ml), RL2 ( $10-14,9 \times 10^3$  células/ml), RL3 ( $\geq 15 \times 10^3$  células/ml). Los odds ratios encontrados para el grupo con SICA SEST fueron 1,61 para RL2 y 2,07 para RL3, mientras que para el grupo con SICA EST fueron 2,22 para RL2 y 2,07 para RL3. En esta serie se analiza el riesgo del recuento leucocitario, el otro componente del índice leucoglucémico; respecto a la mortalidad en los pacientes con síndrome coronario agudo y, como era de esperarse, a mayor grado de leucocitosis se encuentra mayor riesgo de mortalidad, esta misma tendencia se observa en nuestra investigación en la que, sin embargo, estamos asociando a la leucocitosis un segundo elemento de probado valor en la predicción del evento final, por lo que es posible encontrar coincidencias con nuestros resultados por lo menos en cuanto al riesgo general expresado por un recuento leucocitario elevado.

Finalmente, en la investigación desarrollada por Quiroga et al<sup>15</sup> en Argentina, de tipo prospectivo, observacional, unicentrico, con 101 pacientes en 2007 sobre el índice leucoglucémico, usando el análisis de curvas ROC para determinar el punto de corte demostró que cuando este fue  $> 1.600$  presentó una fuerte asociación con las complicaciones intrahospitalarias del infarcto, punto final combinado (muerte, insuficiencia cardíaca y angina postIAM) del estudio con significación estadística ( $p<0,05$ ). En este caso sí podemos realizar una comparación directa, puesto que se utilizó exactamente la misma variable con la misma definición y, como podemos observar, nuestro punto de corte se encontró por encima. Esto podría estar relacionado a que la población en la cual desarrollamos nuestro estudio fue enteramente constituida por diabéticos, esto es pacientes que perse deberían ya que tener algún grado de elevación de glucemia tendría que asociarse a valores en nuestra muestra mayores a los encontrados por Quiroga, por lo menos respecto a los pacientes de su muestra no diabéticos; aun así hay plena coincidencia con este estudio realizado en un área geográfica cercana a la nuestra y hace tan solo unos años atrás.

## CONCLUSIONES

El mejor punto de corte encontrado para el índice leucoglicémico como elemento predictor de mortalidad por eventos cardiovasculares coronarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue el de 1700 con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 81%, 90%, 81% y 90%, respectivamente.

El área bajo la curva para el índice leucoglicémico como elemento predictor de mortalidad en eventos cardiovasculares coronarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue el de 0,93, lo que asigna para el índice en estudio un grado de exactitud alta.

La diferencia en los promedios de los índices leucoglucémicos encontrados entre el grupo de pacientes fallecidos y sobrevivientes tuvo gran significancia estadística ( $p < 0,01$ ).

## RECOMENDACIONES

Estudios prospectivos y con una muestra de mayor tamaño debieran realizarse con la finalidad de corroborar las tendencias encontradas en la presente investigación respecto al índice leucoglicémico.

El índice leucoglicémico reúne dos variables de fácil aplicación y acceso para la práctica clínica diaria de la mayoría de centros hospitalarios de nuestro medio. Tomando en cuenta el valor predictor con significación estadística encontrado en el presente estudio, debiera usarse como elemento clínico inicial de valoración o despistaje en los pacientes que presentan la patología en estudio.

Los resultados de la aplicación de esta escala en la práctica clínica diaria determinarían la necesidad de establecer conductas de estrecha vigilancia y seguimiento en los pacientes que se correspondan con valores elevados del índice en estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ampudia-Blasco FJ, Navarro J. Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (8): 306-11.
2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560-72.
3. Morales E, Fanghanel G, Sánchez L, Pavía A, Díaz L. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en enfermedad coronaria aterosclerosa *Med Int Mex* 2010; 26 (5): 472-484.

4. Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, Thethi T, Reynolds K, He J. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes *Ann Intern Med.* 2009; 151: 394-403.
5. Mendizábal T, Navarro N, Ramírez A, Cervera M, Estrada E, Ruiz I. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con diabetes tipo 2 y microangiopatías *An Fac med.* 2010; 71 (1): 7-12.
6. Macín S, Perna E, Coronel M, Kriskovich J, Bayol P, Franciosi V, Riera-Stival J, González-Arjol B, Badaracco J. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 (12): 1268-75.
7. Curós A, Serra J. Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61 (5): 447-50.
8. Cabrerizo J, Zalba B, Pérez J, Ruiz F. Recuento leucocitario y riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo *Rev Med Chile* 2010; 138: 274-280.
9. Ramos A, Campos L, Gus I, Portal V. Marcadores Inflamatorios de la Enfermedad Cardiovascular en Adultos Ancianos *Arq Bras Cardiol* 2009; 92 (3): 227-234.
10. Cabrerizo-García, JL, Gimeno-Orna JA, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JI. La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. *Rev Clin Esp.* 2011; 211 (6): 275-82.
11. Ganguli D, Das N, Saha I, et al. Marcadores inflamatorios y factores de riesgo cardiovascular en mujeres. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96 (1): 38-46.
12. Fragoso J, Ramírez J, Cruz D, Pérez O, De la Peña A, Vargas G. Marcadores pro y antiinflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo *Arch Cardiol Mex.* 2009; 79 (1): 54-6.
13. Luciardí H, Montaner J. Índice leucoglucémico: tan simple, ¿tan útil? *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39 (1): 1-3.
14. Ceriello A. La "memoria metabólica" inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008; 8: 12C-18C.
15. Quiroga W, Conci E, Zelaya F, Isa M, Pacheco G, Sala J, Balestrini C, Serra C, Quiroga C, Bossi A. Estratificación del riesgo en el infarto de miocardio según el índice leucoglucémico. ¿El "Killip-Kimball" de laboratorio? *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39 (1): 29-34.
16. Vivas D, García-Rubira J, González-Ferrer J, Núñez-Gil I, Del Prado N, Fernández-Ortiz A, Macaya C. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61 (5): 458-64.
17. Sanjuán R, Nuñez J, Blasco ML, et al. Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio observacional prospectivo *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64 (3): 201-207.

Bodí V, Núñez J, Bosch MJ, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58 (6): 631-9.



## Efecto inhibitorio in vitro del aceite esencial de *Shinus molle* L. "Molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175\*

In vitro inhibitory effect of essential oil of *Shinus molle* L. "molle" on *Streptococcus mutans* ATCC 25175

Italo Wilfredo Cedamano Gutiérrez<sup>1</sup>,  
Elva Manuela Mejía Delgado<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se determinó el efecto inhibitorio *in vitro* del aceite esencial de hojas del *Shinus molle* L "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175 para contribuir al tratamiento y prevención de patologías médicas. Se realizaron 32 repeticiones de prueba de sensibilidad a antimicrobianos por dilución (concentración mínima inhibitoria) y difusión (susceptibilidad bacteriana) del aceite esencial a concentraciones 0, 25, 50, 75 y 100%, y grupo control con Bencilpenicilina procaínica 1000000 UI, aplicando y procesando resultados mediante análisis de varianza y prueba de Duncan. Se encontró efecto inhibitorio sobre *Streptococcus mutans* en las concentraciones, la concentración mínima inhibitoria fue 25% y no hubo diferencia significativa entre 25, 50, 75 y 100%; y en susceptibilidad bacteriana no se observaron halos de inhibición en las concentraciones. Se concluyó que el aceite esencial de hojas del *Shinus molle* L. tiene efecto inhibitorio sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175 y la concentración mínima inhibitoria es 25%.

**Palabras clave:** *Shinus molle* L., *Streptococcus mutans*, Concentración mínima inhibitoria, Susceptibilidad bacteriana.

\* Recibido: 20 de marzo del 2012; aprobado: 20 de julio del 2012.

1 Estomatólogo. Maestro en Salud Pública, mención en Planificación y Gestión. Docente de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

2 Microbióloga. Doctora en Ciencias con mención en Biomédicas. Docente del curso de Inmunología de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

## ABSTRACT

The *in vitro* inhibitory effect of essential oil of leaves *Shinus molle* L. "molle" on *Streptococcus mutans* ATCC 25175 was determined to assist in the treatment and prevention of medical conditions, performing 32 repetitions of the test antimicrobial susceptibility by dilution (minimum inhibitory concentration) and diffusion (bacterial susceptibility) of essential oil at concentrations of 0, 25, 50, 75 and 100%, and control group with procaine benzylpenicillin 1000000 IU, applying and processing the results using analysis of variance and Duncan test. Finding inhibitory effect on *Streptococcus mutans* in concentrations; the mean minimum inhibitory concentration was 25% and significant difference between 25, 50, 75 and 100%; and on bacterial susceptibility were not observed inhibition halos in concentrations. Concluding the essential oil from *Shinus molle* L. leaves has inhibitory effect on *Streptococcus mutans* ATCC 25175 and minimum inhibitory concentration is 25%.

**Key words:** *Shinus molle* L., *Streptococcus mutans*, Minimal inhibitory concentration, Bacterial susceptibility.

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento y utilización de la fitoterapia con fines terapéuticos son cada vez más frecuentes; incluso los españoles cuando conquistaron el Perú encontraron que el *Shinus molle* L. sirvió para todo en la medicina indígena y su efecto terapéutico se debe al contenido de componentes químicos denominados principios activos de los vegetales<sup>1</sup>, que en el aceite esencial varía cualitativa y cuantitativamente, dependiendo del ciclo vegetativo en que se procede a su recolección y factores climáticos y edáficos de la zona. Presenta compuestos de bajo peso molecular, como carburos, ácidos comprendidos entre C<sub>3</sub> y C<sub>10</sub>, alcoholes, aldehídos, ésteres, en algunos casos cumarinas, ácidos orgánicos, lactonas, anhídridos, éteres, fenoles<sup>2</sup>; y su fracción terpénica es considerada de baja utilidad industrial y como un subproducto de la industria del aceite esencial<sup>3</sup>. El aceite esencial del *S. molle* L. es antibacteriano Gram (+) y Gram (-). Al obtenerlo por "Destilación por arrastre a vapor", Zegarra V. encontró monoterpenos en un 90,2%.<sup>4</sup>

Terpenos incluye compuestos con actividades farmacológicas importantes como esteroides, saponinas, glucósidos cardíacos y terpenos modificados.<sup>2,5</sup> Algunas lactonas sesquiterpénicas son antimicrobianas (frente bacterias Gram (-)), etc.<sup>2</sup> Destacan por su actividad antimicrobiana los derivados terpénicos oxidados, representados, en primer lugar, por derivados fenólicos, como timol y carvacrol.<sup>2</sup> Además, tienen mayor actividad antimicrobiana los derivados alcohólicos, aldehídicos y cetónicos.<sup>6</sup>

Según su estructura química básica los polifenoles son flavonoides, taninos, cumarinas, ácido fenólico, ligninas<sup>2</sup> y quinonas<sup>5</sup>, que desarrollan efectos antimicrobianos al dañar la pared celular bacteriana, requiriendo investiga-

ciones para reforzar su efecto.<sup>7</sup> En flavonoides existe una base común entre investigadores que explican sus efectos farmacológicos, estableciendo la actividad antioxidante como la más probable; al extraerlos por destilación se obtiene a flavanos como las catequinas de comprobado efecto hacia *S. mutans*, poliglicósidos y flavandioles; al extraerlos por agua se obtiene heterósidos y geninas más polares, como flavonoles, auronas y chalconas.<sup>2</sup>

Los taninos vegetales son de alto peso molecular y, considerando como pseudotaninos al ácido gálico, catequinas o ácido clorogénico, etc.<sup>2</sup>; el *S. molle* pertenece a la familia anacardiaceae, aislándose en su familia dépsidos producidos por taninos gálicos o galotánicos. La extracción en agua caliente origina ácido gálico, ácido elágico y otros fragmentos que se forman de la descomposición de los taninos elágicos o elagitaninos; y la unidad estructural de los taninos condensados o proantocianidinas es catequina<sup>2</sup>. Las muchas cumarinas han demostrado efecto antibacterial, como el dicumarol<sup>5</sup>; y las cumarinas libres se pueden extraer si están en forma de heterósido; entonces son más o menos solubles en agua.<sup>2,5</sup> Cromenos y benzofuranos se extraen por destilación con poca efectividad y algunos son bacteriostáticos como el toxol y la dehidrotrementona, existiendo algunos fototóxicos a varias bacterias como el enecalín, el 7-hidroxiencalín y la 6-metaxioeuparina.<sup>5</sup>

Las quinonas, naftoquinonas y benzoquinonas son sustancias altamente reactivas y arrastrables en corriente de vapor de agua; la naftoquinona tiene como principal compuesto a la yuglona empleada en afecciones de la cavidad bucal y faringe.<sup>2</sup>

Los alcaloides, en algunos casos se aíslan por destilación en corriente de vapor de agua, en medio alcalinizado

por una base fija<sup>2</sup>. La quinina es antiséptica y la carpaina es antibacterial.<sup>5</sup>

La especie *S. mutans* es anaerobio facultativo; patógeno primario de la caries dental<sup>8</sup> que, al predominar en lo profundo, podemos concluir que es uno de los responsables de la lesión inicial de la pulpa<sup>9</sup>, uno de los causantes importantes de endocarditis subagudas<sup>9,10</sup>, uno de los principales microorganismos aislados en abscesos cerebrales<sup>10</sup>, uno de los dos causantes de la estomatitis subprotésica.<sup>11</sup> Esta especie aumenta en la placa durante el tratamiento ortodóntico activo.<sup>12</sup>

El conocimiento popular indica que, al masticar las hojas frescas o emplear en infusión como enjuague disminuye la movilidad dental, trata la enfermedad periodontal, evita la halitosis y desinflama la boca (encía).<sup>1</sup> Esta acción no es por un solo principio activo, sino que existe una acción sinérgica o antagónica entre varias sustancias, lo que dificulta la valoración terapéutica y en otros casos corresponde a un principio activo no conocido<sup>2</sup>. La mayoría de compuestos antimicrobianos en el *S. molle* L. son terpenos y flavonoides<sup>13</sup> y en ocasiones diferentes partes de una planta tienen principios activos distintos.<sup>2</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Actualmente, en los centros de investigación más prestigiosos del mundo se está trabajando intensamente en el estudio de plantas medicinales. Muchas veces se parte de un conocimiento popular y de ahí se busca evidencia científica. Por otro lado, las plantas han sido utilizadas como tratamiento médico desde hace miles de años; pero son muy poco conocidas como aporte al ámbito estomatológico. Aunque existen investigaciones que determinan el comportamiento de algunos de sus compuestos orgánicos sobre el *S. mutans* u otros microorganismos, todavía no hay estudios del *S. molle* L. sobre esta bacteria según la literatura revisada. Frente a la necesidad de aplicar tratamientos alternativos a la medicina alopática, y por ser accesible económica y geográficamente, originario y abundante en nuestro país como en América Latina, se hace necesario conocer las propiedades terapéuticas del *S. molle* L. puesto que su uso reduciría los altos costos en los tratamientos de prevención y rehabilitación de las patologías y/o infecciones producidas en el hombre por el *S. mutans*. Además, esta investigación pretende contribuir al Tratamiento y prevención de patologías médicas estomatológicas empleando la medicina natural tal como el *S. molle* L., al verificar sus propiedades terapéuticas con la evaluación del efecto sobre el *S. mutans* ATCC 25175.

## PROBLEMA

¿Tiene efecto inhibitorio *in vitro* del aceite esencial de *Shinus molle* L. "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175?

## HIPÓTESIS

**Hipótesis alterna.** El aceite esencial del *Shinus molle* L. tiene efecto inhibitorio sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175.

**Hipótesis nula.** El aceite esencial del *Shinus molle* L. no tiene efecto inhibitorio sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Conocer el efecto inhibitorio *in vitro* del aceite esencial de *Shinus molle* L. "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el efecto inhibitorio *in vitro* del aceite esencial de *Shinus molle* L. "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175, a las concentraciones de 00, 25, 50, 75 y 100%.
2. Determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) *in vitro* del aceite esencial de *Shinus molle* L. "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175, entre las concentraciones de 00, 25, 50, 75 y 100%.
3. Determinar la susceptibilidad bacteriana *in vitro* del aceite esencial de *Shinus molle* L. "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175, a las concentraciones de 00, 25, 50, 75 y 100%.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### MATERIAL BIOLÓGICO Y BOTÁNICO

Cepa de *Streptococcus mutans* ATCC 25175 mantenida en el cepario de la Sección de Microbiología de la Facultad de Medicina y hojas de *Shinus molle*, recolectadas en el Jardín Botánico - Plantas Medicinales "Rosa Elena de los Ríos Martínez", de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

### EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS DATOS

Se utilizó el PASW Statistic, versión 18 y análisis de varianza (Anova), adicionándole la prueba de Duncan; ambas consideradas con significación estadística de 5% ( $p < 0,05$ ).

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se utilizó el método empírico con diseño experimental explicativo “*in vitro*”. Además, se trabajó al *S. mutans* en 32 repeticiones de placas Petri con medio Agar Mueller Hinton más 5% de sangre por concentración (0, 25, 50, 75 y 100%) aplicando la CMI y la susceptibilidad bacteriana que son métodos de prueba de sensibilidad a los antimicrobianos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El aceite esencial del *Shinus molle* L. es una disolución porque sus componentes pueden separarse por filtración<sup>14</sup> y entre sus componentes tenemos a sólidos cristalinos moleculares que tienen las siguientes propiedades físicas: 1) al ser sometidos a presión de vapor son volátiles, 2) tiene alta facilidad de sublimación y 3) su punto de fusión es bajo.<sup>15</sup>

Al aplicar el método de la concentración mínima inhibitoria, las concentraciones al diluirlas con tioglicolato sembrado con *S. mutans*, se obtuvo al 00%, el 00 y 76,8; 25%, 20 y 57,6; 50%, 40 y 38,4; 75%, 60 y 19,2; y 100%, 80% de aceite esencial y 0% de alcohol.

En la tabla 1 sobre la concentración mínima inhibitoria, al aplicar la prueba ANOVA se obtuvo diferencia estadística entre las concentraciones y las placas control (bencilpenicilina procaínica de 1 millón). Posteriormente al aplicar Duncan se encontró diferencia significativa entre el grupo de concentraciones de 25, 50, 75 y 100% y el grupo de la concentración 0% y la bencilpenicilina procaínica, resultando inhibición mejor en el grupo de concentraciones de 25, 50, 75 y 100%, porque: 1) presen-

tan mayor diversidad de componentes, que contribuyen en la actividad frente a bacterias patógenas variadas<sup>2</sup> siendo las de mayor efecto antiséptica las moléculas que poseen, conforme se mencionan: grupo fenol, con función alcohol y función cetona<sup>16</sup>; y 2) hay un efecto sinérgico antibacteriano entre las moléculas del aceite y alcohol porque son solubles mutuamente<sup>15</sup> y en el aceite esencial se encuentra moléculas sólidos cristalinas y/o amorfas con enlace **intermolecular débil**<sup>15</sup> permitiendo formar derivados terpénicos alcohólicos de comprobado efecto antibacteriano<sup>1</sup>, a pesar que las concentraciones tienen menos alcohol que la concentración bactericida.<sup>17</sup>

Asimismo, no hubo diferencia significativa entre las concentraciones de 25, 50, 75 y 100% (tabla 1) porque: 1) la concentración al 100% presenta una mezcla compleja de sustancias antibacterianos del aceite esencial, 2) al disminuir la concentración de aceite esencial (de 100 a 25%), por ende disminuyen en número los compuestos antibacteriano propios de las moléculas del aceite esencial que la conforman<sup>14</sup>, pero se produce una sinergia antibacteriana entre las moléculas del aceite y alcohol por ser: a) líquido miscible (solubles mutuamente) **débil**<sup>15</sup> y b) en el aceite esencial se encuentra moléculas sólidos cristalinas y **amorfas** con enlace **intermolecular débil**<sup>15</sup> que permiten obtener derivados de moléculas de comprobado efecto antibacteriano como los terpénicos alcohólicos<sup>1</sup>, incluso en la de 25%.

Al aplicar el método de la susceptibilidad bacteriana se tiene en cuenta que a temperatura ambiente el aceite esencial del *Shinus molle* L. es un líquido viscoso<sup>5</sup> y volátil<sup>2,16</sup> y el alcohol es un líquido volátil<sup>18</sup>, que al mezclarlos la concentraciones usadas siguen siendo volátiles y visco-

Tabla 1  
EFECTO INHIBITORIO *in vitro* DEL ACEITE ESENCIAL DE *Shinus molle* L. “Molle”  
SOBRE *Streptococcus mutans* ATCC 25175

ACEITE ESENCIAL	MÉTODO		EFECTO INHIBITORIO
	CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA	SUSCEPTIBILIDAD	
0% (alcohol etílico 96° GL)	Inhibición	No inhibición	Efecto
25%	Inhibición	No inhibición	Efecto
50%	Inhibición	No inhibición	Efecto
75%	Inhibición	No inhibición	Efecto
100%	Inhibición	No inhibición	Efecto
Control: PEN	Inhibición	No inhibición	Efecto

FUENTE: Obtenido por el autor mediante examen microbiológico e inferenciado mediante evaluación estadística. El aceite esencial de *S. molle* al 25, 50, 75 y 100% estadísticamente tienen efecto inhibitorio semejante a la concentración de 0% (alcohol etílico 96° GL) y bencilpenicilina.

**Tabla 2**  
**EFFECTO INHIBITORIO DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI)**

PRUEBAS ESTADÍSTICAS	CONCENTRACIÓN					CONTROL BENCILPEN
	0%	25%	50%	75%	100%	
CUALITATIVA	Inhibición	Inhibición	Inhibición	Inhibición	Inhibición	Inhibición
CUANTITATIVO						
DUNCAN*	b	a	a	a	a	b
	P=0,397>0,05	P=0,771>0,05	P=0,771>0,05	P=0,771>0,05	P=0,771>0,05	P=0,397>0,05
XX +- ES	05,31 +-12,31	0,47 +-1,04	00,156 +-0,45	00,00 +-0,0	00,00 +-0,0	4,09 +-6,72
ANOVA			F=5,515	P<0,05		

FUENTE: Obtenido por el autor mediante examen microbiológico e inferenciado mediante evaluación estadística.

\*: Grupos con la misma letra no difieren estadísticamente, pero las concentraciones al 25, 50, 75 y 100% tienen estadísticamente mejor inhibición que la concentración de 0% (alcohol etílico 96° GL) y bencilpenicilina.

XX : Media aritmética ES: Desviación estándar.

BENCILPEN: Bencilpenicilina procaínica de 1 millón UI.

**Tabla 3**  
**EFFECTO INHIBITORIO DE LA SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA**

PRUEBAS ESTADÍSTICAS	CONCENTRACIÓN					CONTROL BENCILPEN
	0%	25%	50%	75%	100%	
CUALITATIVA	No inhibición	Inhibición				
CUANTITATIVO						
DUNCAN*	a	a	a	b	a	c
	P=0,23>0,05	P=0,23>0,05	P=0,23>0,05	P=1	P=0,23>0,05	P=1
XX +- ES	06 +-0,0	06,09 +-0,29	06 +-0,0	06,37 +-0,62	06 +-0,0	44 +-0,0
ANOVA			F=96850,226	P<0,05		

FUENTE: Obtenido por el autor mediante examen microbiológico e inferenciado mediante evaluación estadística.

\*: Grupos con la misma letra no difieren estadísticamente, pero sólo la penicilina tiene inhibición.

XX : Media aritmética ES: Desviación estándar.

BENCILPEN: Bencilpenicilina procaínica de 1 millón UI.

sas, pero al incubarlos a 37 °C la velocidad de volatilización aumenta debido al incremento de la temperatura<sup>15</sup>, ocasionando que sus moléculas antibacterianas no se difundan y por ende no tengan el tiempo suficiente para ser efectivos. Además, cuando los taninos se disuelven en agua forman disoluciones coloidales<sup>2,16</sup> que disminuyen su difusión y de moléculas relacionadas.

Asimismo, el papel de filtro no actúa únicamente como soporte para el disolvente, sino como agente de separación por adsorción, puesto que retiene a unas sustancias más que a otras; sumado a que los procesos de adsorción-desorción y solubilidad diferencial tienen lugar de modo continuo mientras la mezcla se desplaza a través del papel.<sup>19</sup> La retención se incrementa debido a

precipitación de la celulosa (usadas para la elaboración de papel filtro<sup>16</sup>) ocasionada por los taninos.<sup>16</sup> Finalmente, las sustancias se retienen porque los sólidos moleculares tienen un enlace intermolecular débil.<sup>15</sup>

En la tabla 2 se indica que los datos obtenidos al evaluar el halo de inhibición de las placas Petri en cada concentración, luego al obtener la media aritmética (XX) y la desviación estándar (ES), se confirma la no observación de los halos de inhibición de las 32 placas Petri según la operacionalización de las variables porque las moléculas que: a) se difunden son volátiles, como: derivados terpenicos relativamente volátiles<sup>20</sup>; los cromenos y benzofuranos son polifenoles volátiles<sup>6</sup>; alcaloides no oxigenados que son líquidos volátiles a temperatura ambiente

te<sup>2,16</sup>; el alcohol es volátil, cuyo porcentaje en las concentraciones de 50, 75 y 100% están debajo de la concentración bactericida óptima (60 a 90%)<sup>17</sup>, contraria a la de 25%, que también no tiene efecto; b) no se difunden son sólidas como: las lactonas sesquiterpénicas al ser generalmente sólidas y cristalinas<sup>2</sup>; los flavonoides al ser sólidos cristalinos<sup>2</sup>; los taninos, al ser sólidos amorfos<sup>16</sup>; alcaloides oxigenados al ser generalmente sólidos cristalizables<sup>2,16</sup> y aquellos que son precipitados por los taninos<sup>16</sup>; celulosa que son precipitados por los taninos<sup>16</sup>; y cumarinas a ser sólidos cristalizables<sup>16</sup>. Además, las 32 placas Petri con bencilpenicilina procaínica de 1 millón UI presentaron inhibición por su comprobado efecto antibacteriano.<sup>18</sup>

Finalmente, las concentraciones del aceite esencial del *Shinus molle* L. tienen efecto inhibitorio sobre *Streptococcus mutans* (Tabla 1), porque cada método (concentración mínima inhibitoria y susceptibilidad) demostró reacciones químicas y propiedades físicas diferentes que explican los resultados.

## CONCLUSIONES

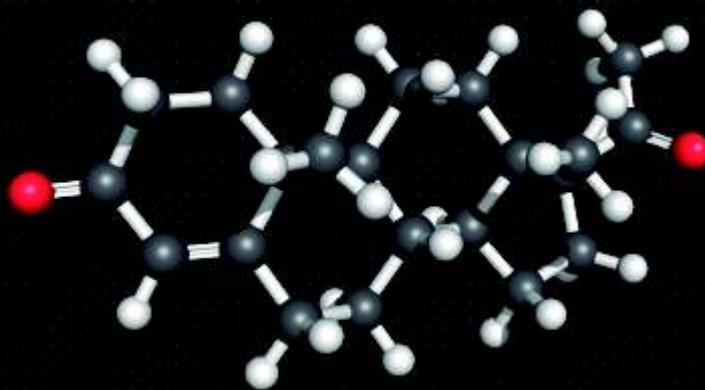
1. Las concentraciones del aceite esencial de las hojas del *Shinus molle* L. presentan efecto inhibitorio *in vitro* sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175 y no hay diferencia significativa entre ellas (25, 50, 75 y 100%).
2. La menor concentración inhibitoria *in vitro* del aceite esencial de *Shinus molle* L. "molle" sobre *Streptococcus mutans* ATCC 25175 es 25% al aplicar el método concentración mínima inhibitoria.
3. Con la técnica de Kirby y Bauer *in vitro* no se observaron halos de inhibición en ninguna de las concentraciones del aceite esencial de *Shinus molle* L. al aplicarlo sobre el *Streptococcus mutans* ATCC 25175 con el método de susceptibilidad

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabieses F. Apuntes de medicina tradicional: La racionalización de lo irracional. Lima (Perú): Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC); 1993.
2. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. España (Madrid): Síntesis, S.A., 1999.
3. Montiel Leguey V. Oxidación anódica de terpenos. [Tesis Doctoral]. España: San Vicente del Raspeig: Facultad de Ciencias - Departamento de Química Física, Universidad de Alicante. 1985.
4. Zegarra Vélchez G. Actividad deterrente y acaricida de principios activos de quinas amargas, aceites esenciales y Tarwi [Tesis para Título]. Lima: Facultad de Ciencias e Ingeniería, Pontificia Universidad Católica del Perú; 2010.
5. Lock O. Investigación Fitoquímica: Métodos en el estudio de productos naturales. 2 Ed. Lima (Perú): Fondo Edit. PUCP; 1994.
6. Maguna F, Romero A, Garro O, Okulik N. Actividad Antimicrobiana de un grupo de Terpenoides. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste Comunicaciones Científicas y Tecnológicas; 2006.
7. Moynihan P. Alimentos y factores de la dieta que previenen la caries dental. Quintessence (ed. esp.) 2008; 21 (8): 522-525.
8. Liébana J. Microbiología oral. 2 ed. Madrid: Interamericana; 2002.
9. Muñante Cárdenas J. Identificación de microorganismos anaerobios facultativos y anaerobios estrictos frecuentes en necrosis pulpares. [Tesis para título]. Lima: Facultad de Estomatología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
10. Dinatale EP. Diseminación de la infección odontogénica: Revisión de la literatura. Acta Odont. Venez. 2000 Ene; 38 (1): 37-43.
11. Pardi G, Cardozo ED. Relación entre la placa dental y la estomatitis sub-protésica. Acta Odont. Venez. 2003 Ene; 41 (1): 72-76.
12. Olimpio KK, Bastos JD, Henríquez JC, Cardoso VS, Silva PA, Bardal PP, Ramírez I. Caries y enfermedad periodontal causadas por tratamiento ortodóntico en ausencia de un programa educativo-preventivo. Rev. Odont. Dominicana 2003; 9: 31-37.
13. Sulca Villamarín T. Determinación de la actividad antimicrobiana de los extractos de *Acmella repens* (Botoncillo), *Urticaria dioica* (Ortiga negra) y *Sonchus oleraceus* (Kana yuyo), plantas registradas en la parroquia La Esperanza - Imbabura, sobre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, causantes de enfermedades bucofaríngeas. [Tesis para Título]. Sangolquí (Ecuador): Escuela Politécnica del Ejército -Ingeniería en Biotecnología-Departamento de Ciencias de la Vida; 2010.
14. Jaramillo J. Ciclo formativo de FP Grado Superior: Prueba de acceso /Química. Sevilla (España): Mad. S.L.; 2004.
15. Instituto de Ciencias y Humanidades. Química, análisis de principios y aplicaciones. 3ª ed. Lima (Perú): Asoc. Fondo de Investigadores y Editores; 2008.
16. Kuklinski C. Farmacognosia: Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Barcelona (España): Omega S. A.; 2000.
17. Canahuí Guevara A. Comparación de la capacidad bactericida del Alcohol Etilico 95%, Amonio Cuaternario Y VPV IODINE como ingredientes activos de los desinfectantes por el método del coeficiente Fenólico. [Tesis para Título]. Guatemala: Facultad de Ingeniería-Escuela de Ingeniería Química, Universidad de San Carlos de Guatemala; 2009.
18. Litter M. Compendio de Farmacología. 4ª ed. Buenos Aires (Argentina): El Ateneo; 1995.
19. The Nuffield Foundation by Longman/Penguin Books. Ciencia combinada guía del profesor Volumen 3. Barcelona (España): Reverté, S. A.; 1974.
20. Ramírez Ramírez V. Estudio teórico de mecanismos de oxidación de interés en química atmosférica: reacciones de terpenos, isopreno y productos derivados. [Tesis doctoral]. Valencia: Servei de Publicacions, Universitat de Valencia; 2005.

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

- Los artículos enviados a la Revista deben ser **originales e inéditos**; estar redactados en español, mecanografiados en papel bond blanco de medida ISOA4 (212 x 297 mm), en una sola cara, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 25 mm.
- La extensión total del manuscrito, incluyendo bibliografía, no será mayor de 12 páginas, escritas en una sola cara, en caracteres de 12 puntos en estilo Times New Roman.
- Debe enviarse carta de presentación acompañada de original y dos copias en papel, más un disco compacto en formato Word y tablas en Excel. Cada componente del manuscrito empezará en página aparte, las que se numerarán en forma consecutiva.
- La estructura de un Artículo Original será la siguiente:  
Título en español e inglés  
Nombre y apellidos del autor o autores.  
Resumen y palabras clave.  
Abstract y key words.  
Introducción.  
Material y métodos.  
Resultados.  
Discusión.  
Conclusiones.  
Agradecimientos (si es el caso).  
Referencias bibliográficas.
- El Artículo de Revisión comprende: Título en español e inglés, Autor(es), Resumen, Palabras clave, Abstract, Key words, Introducción, Método utilizado para localizar y seleccionar los artículos relevantes sobre el tema, Análisis y comparación de los resultados encontrados, Coincidencias y discrepancias, Conclusiones, Recomendaciones, Referencias bibliográficas.
- Un reporte de Caso Clínico involucra: Título en castellano e inglés, Autor(es), Resumen, Palabras clave, Abstract, Key words, Introducción, Anamnesis, Examen clínico, Exámenes auxiliares (laboratorio y gabinete), Etiología, Diagnóstico preliminar (presuntivo), Tratamiento, Evolución y complicaciones (si las hubiera), Diagnóstico definitivo, Histopatología, (si las tuviera), Discusión, Referencias bibliográficas. Fotografías antes y después del tratamiento. En las fotos del rostro de una persona debe cubrirse los ojos para preservar su identidad; mostrar el rostro completo debe contar con el consentimiento informado escrito, firmado por el paciente y con impresión dactilar de su dedo índice.
- Todos los trabajos serán sometidos a revisión y evaluación por pares de la misma área, profesión y especialidad (arbitraje).
- El título o grado académico del autor o autores y su filiación institucional aparecerá en un pie de la primera página del artículo, separado del texto por una línea horizontal.
- Todas las unidades de medida deben ser expresadas según el Sistema Internacional de Unidades. Las cifras deben agruparse en tríos a la derecha e izquierda de la **coma decimal y separadas entre sí por un espacio simple**.
- Las figuras y los cuadros (tablas) con sus leyendas y títulos respectivos se incluirán en páginas aparte, numeradas consecutivamente y agrupadas después de las referencias. Los cuadros o tablas no deben tener rayado interno.
- El formato de las **referencias bibliográficas** seguirá en general el estilo Vancouver.  
En el texto, las referencias se numerarán consecutivamente en orden de mención, con números arábigos pequeños exponenciales. En ese orden se agruparán al final del trabajo. Se asignará un solo número a cada referencia.
- Opcionalmente, al final del artículo figurará la dirección del autor o de uno de los autores para fines de correspondencia.
- Cuando se describan trabajos realizados en personas se debe declarar que se ha cumplido con las normas éticas internacionales para la investigación en seres humanos.
- En el caso de animales, igualmente indicar haber respetado las normas éticas internacionales para la investigación con animales.
- Se debe declarar cualquier situación que implique conflicto de intereses del autor en relación con el artículo presentado.
- Mientras se esté considerando para su publicación, el trabajo no podrá ser enviado a otras revistas. Una vez aprobado para publicación, todos los derechos de reproducción total o parcial pasarán a la revista Acta Méd. Orreguiana Hampi Runa.
- Los originales no se devolverán en ningún caso. El autor recibirá cinco ejemplares del número en el que se publique su artículo.



UPAO

**HAMPI RUNA**, revista oficial de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, estimula y propaga la investigación científica, especialmente en el área médica. Asimismo acoge y difunde aportes y colaboraciones sobre educación, universidad, humanidades, artes y cultura en general.