

Ciencia, Tecnología y Salud

Revista Centroamericana de Investigación y Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala

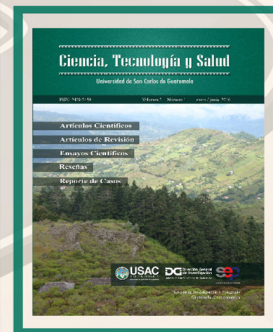
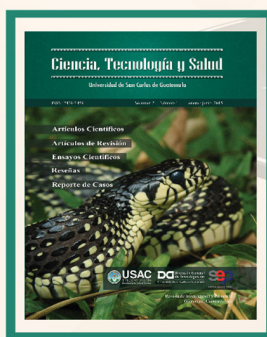
ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Volumen 10 Número 1 enero / junio 2023

Artículos científicos

Artículos de revisión

Ensayos científicos



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

DC Dirección General de Investigación
Universidad de San Carlos de Guatemala

CG-sep Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado



Ciencia, Tecnología y Salud es una publicación de la Dirección General de Investigación (Digi), con la colaboración de la Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado (CG-SEP), de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Usac) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concyt). Está orientada a divulgar investigaciones originales en las áreas de ciencias, tecnologías y salud humana y animal. Constituye una publicación en formato digital Open Journal System (OJS) en línea, y semestral en forma impresa. Los manuscritos aceptados para publicación son sometidos a procesos de arbitraje por revisores externos, lo que garantiza al lector y autores un alto nivel y rigor académico. Aprobada en el punto Séptimo, Inciso 7.1 del Acta No. 20-2014 de la sesión ordinaria celebrada por el Consejo Superior Universitario, el día miércoles 12 de noviembre de 2014.

Nombre: Dirección General de Investigación, editor | Rodas Morán, Andrea Eunice, editora ejecutiva
Título: Ciencia, Tecnología y Salud / Revista de Investigación y Postgrado; editor Dirección General de Investigación; editora ejecutiva Andrea Eunice Rodas Morán.
Descripción: Guatemala : Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, Unidad de Publicaciones y Divulgación, 2023 | Volumen 10, número 1. (enero/junio 2023).
Identificadores: ISSN impreso 2410-6356 | ISSN electrónico 2409-3459
Temas: LEMB: Alimentación. | Agronomía. | Biología. | Conservación de los recursos naturales. | Física. | Industrias. | Matemática. | Medicina. | Medio ambiente natural. Recursos naturales. | Salud pública. | Química.
Clasificación: CDD 500 C569
Disponible en <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes>

Universidad de San Carlos de Guatemala

Walter Ramiro Mazariegos Biolis

Rector

Lic. Luis Fernando Cordón Lucero

Secretario General

Dra. Alice Burgos Paniagua

Directora General de Investigación, Digi

Julio R. Salazar Pérez

Coordinador General de Programas, Digi

Jorge Ruano Estrada

Coordinador General, SEP

La correspondencia debe ser dirigida a:

Edificio S-11, 3^{er}. Nivel, Ciudad Universitaria, Zona 12

Teléfono: 2418 7950

Correo: cts@dig.usac.edu.gt



Descripción de la fotografía de portada: Cubiertas de la revista *Ciencia, Tecnología y Salud*, Vol. 1, Núm. 1; Vol. 2, Núm. 1; Vol. 3, Núm. 1; Vol. 4, Núm. 1; Vol. 5, Núm. 1; Vol. 6, Núm. 1; Vol. 7, Núm. 1; Vol. 8, Núm. 1; Vol. 9, Núm. 1.

La reproducción total o parcial del contenido e imágenes de esta publicación se rige de acuerdo a normas internacionales sobre protección a los derechos de autor, con criterios especificados en la licencia Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0)

©Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, 2023
Los textos publicados en este documento son responsabilidad exclusiva de sus autores.

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 10 Num. 1 ene/jun 2023

Directorio / Board-Staff

Director de la revista

Alice Patricia Burgos-Paniagua

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Editor en jefe

Alice Patricia Burgos-Paniagua

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Editor Adjunto

Armando Cáceres

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Co-editora y Editora Ejecutiva

Rosario Godínez

Sistema de Estudios de Postgrado, Usac, Guatemala

Andrea E. Rodas-Morán

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala
Asistente de Editores

Comité Editorial

Liuba M. Cabrera-Ovalle

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Erick J. Velásquez-Castillo

Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología, Guatemala

José A. Franco

Universidad del Norte de la Florida, Estados Unidos

Dennis Guerra-Centeno

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Usac, Guatemala

Hugo R. Muñoz-Roldán

Facultad de Odontología, Usac, Guatemala

Oscar F. Nave

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Usac, Guatemala

Julio R. Salazar-Pérez

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Hilda E. Valencia-Marroquín

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Patricia Velez-Möller

Facultad de Ciencias Médicas, Usac, Guatemala

Consejo Editorial

Ania Torres

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
(Cencec), Cuba

Mary Almanzar Santos

Universidad Autónoma de Santo Domingo,
República Dominicana

Carolina Arévalo Valdéz

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala

Byron Calgua

Naciones Unidas, Suiza

Fernando García-Santamaría

Universidad de Costa Rica (UCR), Costa Rica

Eduardo López-Bastida

Centro de Estudios de Energía y Medio Ambiente, Cuba

Werner Ovalle

Centro Guatemalteco de Investigación y Capacitación de la
Caña, Guatemala

Freddy Araya

Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica

Carmen E. Madriz

Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 10 Num. 1 ene/jun 2023

Directorio / Board-Staff

Leonardo J. Mendoza-Blanco

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (Unan-León),
Nicaragua

Enrique Pazos

Escuela de Física y Matemáticas, Usac, Guatemala

Francisco Romero-Royo

Universidad Tecnológica Nacional, Costa Rica

Igor I. Slowing-Umaña

Iowa State University, United States of America

Liseth Perez

Technische Universität Braunschweig, Alemania

Rafael Fernandez-Botran

Associate Professor of Pathology & Laboratory Medicine,
Estados Unidos

Benjamin A. Rosales Rivera

Universidad Nacional de Ingeniería, Nicaragua

Rodrigo J. Gonzalez

Blavatnik Institute, Harvard Medical School,
Estados Unidos

Stewart Oakley

Civil Engineering Department, California State University,
Estados Unidos

Cecilio Alvarez Toledano

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de
México, México

Unidad de Publicaciones y Divulgación

Marlene P. Pérez-Muñoz

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Asesores de edición

Dara S. Higueros Pellecer

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

José D. Marroquín

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 10 Num. 1 ene/jun 2023

Contenido / Contents

Editorial / Editorial 5

Artículo Científico / Scientific Article

Dimensiones del síndrome de burnout y estrategias de afrontamiento en trabajadores de una empresa multinacional en la ciudad de Guatemala

Syndrome dimensions of burnout and coping strategies in workers of a multinational company in Guatemala City

Danette Barrascout de León, Juan D. Betancur Arias6

Identificación de nuevas fuentes de resistencia a antracnosis en el germoplasma de frijol arbustivo del altiplano de Guatemala

Identification of new sources of resistance to anthracnose in bush type bean germplasm from the highlands of Guatemala

Carlos Maldonado Mota, María G. Tobar Piñón, Julio C. Villatoro Mérida19

Evaluación sensorial de *Pleurotus ostreatus* y *Lentinula edodes* transformados en harina para pastas en la región de Santiago Sacatepéquez

*Sensory evaluation of *Pleurotus ostreatus* and *Lentinula edodes* transformed into flour for pastas in Santiago Sacatepéquez*

Karla R. Cordón-Arrivillaga, Sandra B. Morales-Pérez, Cecilia Liska, Ruth de León-Chocooj, María A. Urizar-Marroquín, Mónica A. Corado-Ortega, William Fagiani, Eileen Fabián-Rivera30

Ensayo de toxicidad oral a dosis repetidas de 28 días de la combinación de ivermectina, azitromicina y acetaminofén en ratones CDI

Repeated dose 28-day oral toxicity of ivermectin, azithromycin and acetaminophen in CDI mouse

Grizelda Arizandieta, Belsy Quevedo, Raiza Valencia, Juan Sánchez, Laura García, Rosa Linares, Roberto Lucas-Estrada, Sindy C. Cardona, Diego Fortuny, Rocío Telón, Sheily Soto, Lidia Vásquez, Cristian González, Rodrigo Castañeda, Daniela Villatoro, Juan J. Chávez, Manuel Lepe-López 40

Artículo de revisión / Review Article

Técnicas estadísticas utilizadas en la comparación de métodos cuantitativos de medición

Statistical techniques used in method comparison for quantitative measurements

Jorge Nave, Federico Nave53

Polimorfismos g-2548a en el gen de leptina y q223r en el gen del receptor de leptina: una revisión de su relación con el sobrepeso y la obesidad

Polymorphisms g-2548a in the leptin gene and q223r in the leptin receptor gene: a review of their relationship with overweight and obesity

Edna R. Calderón Vega, Isela Parra76

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 10 Num. 1 ene/jun 2023

Contenido / Contents

Ensayo Científico / Scientific Essay

Problemas de olimpiadas de química basados en el contexto social hondureño

Chemistry Olympiads problems based on the Honduran social context

Denisse Hernández, Manuel Aguilera 100

Instrucciones para autores

Instructions for authors..... 110

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 10 Num. 1 ene/jun 2023

Editorial / Editorial

En el presente número de *Ciencia, Tecnología y Salud* (CTS) editada por la Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala, abordamos una gama diversa y enriquecedora de temas que reflejan la dinámica actual de la investigación científica y su aplicabilidad en el bienestar de las personas y el desarrollo sustentable. Se presentan cuatro artículos científicos, dos artículos de revisión y un ensayo científico.

En los artículos científicos, se presenta un trabajo de Barrascout y colaboradores donde exploran el síndrome de burnout en trabajadores de logística de una empresa multinacional en Guatemala. Su estudio revela una correlación significativa entre las dimensiones del síndrome y las estrategias de afrontamiento, proporcionando información valiosa sobre el manejo del estrés laboral. En el ámbito agrícola, Maldonado-Mota y su equipo presentan un estudio sobre la resistencia del frijol común a la antracnosis. Este trabajo no solo resalta la importancia de la diversificación del germoplasma, sino que también promete mejorar el rendimiento del frijol en Guatemala, una fuente esencial de proteínas para la población. En la parte de Seguridad Alimentaria, Cordón y colaboradores, investigan la aceptabilidad de harinas de pasta enriquecidas con hongos comestibles. Este estudio ofrece una alternativa nutritiva y sostenible para combatir la desnutrición en las comunidades más vulnerables de Guatemala. En el ámbito de salud pública, Arizandieta y colaboradores abordan un tema de gran relevancia en la actualidad: los efectos de la automedicación durante la pandemia de Covid-19.

Su investigación en un modelo animal proporciona una visión crítica de los riesgos asociados con el uso de fármacos de venta libre sin supervisión médica.

En la sección de artículos de revisión, se presenta un importante trabajo para el campo de la metodología científica, Nave y colaboradores discuten la importancia de comparar métodos cuantitativos de medición. Este artículo es crucial para comprender mejor cómo se pueden aplicar diferentes métodos de análisis para obtener resultados precisos y confiables en la investigación. Por su parte, Calderon y colaboradores presentan una revisión narrativa sobre la relación entre los polimorfismos genéticos y la obesidad. Este trabajo presenta una visión del conocimiento actual de la relación de la obesidad y sus efectos combinados entre genes, ambiente y estilo de vida.

Finalmente, Hernández y colaboradores presentan un ensayo científico sobre la incorporación de problemas de química basados en el contexto social. Este enfoque innovador no solo mejora la comprensión de los estudiantes sobre temas químicos, sino que también los involucra activamente en los problemas que afectan a sus comunidades.

Cada uno de estos trabajos contribuye significativamente a sus respectivos campos, demostrando la relevancia de la investigación científica en la resolución de problemas para el bienestar de las personas y el desarrollo sustentable. En CTS, estamos orgullosos de presentar estos estudios y esperamos que estimulen nuevas investigaciones y aplicaciones prácticas para la ciencia, la tecnología y la salud.

Dimensiones del síndrome de *burnout* y estrategias de afrontamiento en trabajadores de una empresa multinacional en la ciudad de Guatemala

Syndrome dimensions of burnout and coping strategies in workers of a multinational company in Guatemala City

Danette Barrascout de León *, Juan D. Betancur Arias 

Departamento de Proyectos, Doctorado en Proyectos; Universidad Internacional Iberoamericana, México

*Autor al que se dirige la correspondencia: danettebarrascout@gmail.com

Recibido: 21 de julio 2020 / Revisión: 7 de junio 2022 / Aceptado: 24 de enero 2023

Resumen

El síndrome de *burnout* es una fase avanzada del estrés laboral, afectando la calidad de vida de quien lo padece; involucra la existencia de recursos cognitivos y conductuales que utiliza el trabajador para hacer frente a estas situaciones estresantes, conocidas como afrontamiento (en inglés: *coping*). Este estudio, no experimental, empírico, analítico con diseño transversal, tuvo como objetivo analizar la correlación entre las dimensiones del síndrome y las estrategias de afrontamiento, así como las correlaciones de las estrategias entre sí, que prevalece en los trabajadores, del departamento de logística, de una empresa multinacional en la ciudad de Guatemala; participaron 51 trabajadores, ambos géneros que laboraban en oficina, se utilizó el muestreo por conveniencia e intencional, considerando los criterios de inclusión y exclusión; se aplicó un cuestionario sociodemográfico y laboral ad hoc, los instrumentos escala de estrategias de Coping modificado (EEC-M) y el *Maslach Burnout Inventory* (MBI), contestados en línea a través de la aplicación formularios de Google. Para los análisis se tomó un nivel de significancia del 5%, de los resultados obtenidos del análisis descriptivo e inferencial, en las estrategias de afrontamiento, se encontró un mayor uso de la estrategia reacción agresiva ($p < .05$) cuando el trabajador presenta altos niveles en las dimensiones del síndrome. La estrategia reevaluación positiva se correlaciona con mayor medida con la dimensión realización personal en el trabajo ($r_s = .34, p = .014$), presentando menores niveles de estrés. En conclusión, se sugiere estimular aquellas estrategias que se correlacionan con niveles bajos en las distintas dimensiones del *burnout*, donde se puede esperar una mejora del rendimiento laboral.

Palabras clave: Agotamiento emocional, estrés laboral, estrategias dirigidas al problema, estrategias dirigidas a las reacciones emocionales

Abstract

Burnout syndrome is an advanced phase of stress, it gradually disrupting the quality of life of those who suffer it; it also implies the existence of cognitive and behavioral resources that the worker uses to deal with these stressful situations, which are known as coping. This non-experimental-cross-sectional, empirical, analytical study aimed to analyze the coincidence between the syndrome dimensions and coping strategies, as well as the correlations of the strategies with each other, which prevails in the workers of the logistics department of a multinational company in Guatemala City; 51 workers of both genders who worked in the office participated, an ad hoc sociodemographic and labor questionnaire, the modified Coping strategy scale (EEC-M) and the Maslach Burnout Inventory (MBI) were applied, it was answer online through Google Forms application. For the analyses, a significance level of 5% was taken from the results obtained from the descriptive and inferential analysis, it was found in the coping strategies, there is a greater use of the aggressive reaction strategy ($p < .05$) when the worker present high levels in the dimensions of the syndrome. The positive reappraisal strategy is more closely related to the dimension personal accomplishment at work ($r_s = .34, p = .014$), presenting lower levels of stress. In conclusion, it is suggested to stimulate those strategies that are correlated with low levels in the different dimensions of burnout can be expected to improve job performance.

Keywords: Emotional exhaustion, work stress, strategies directed at the problem, strategies aimed at the emotional reactions



Introducción

Como lo señalan Blanch y colaboradores (2010) el estado de bienestar laboral es consecuencia personal de alguna condición organizacional y como factor causante de determinadas consecuencias personales u organizacionales. Hoy en día, tanto la inseguridad laboral así como la competitividad que se exige en el sector laboral, condicionan a los trabajadores a llevar un estilo de vida que genera angustia, cansancio emocional, trastornos alimenticios y sedentarismo, afectando su estado hemodinámico, lo cual se evidencia en un ambiente desorganizado en el trabajo aunado por el exceso de trabajo, falta de seguridad laboral, de reconocimiento del trabajo realizado y claridad en las prioridades o tareas asignadas, afectando el alcance de metas y objetivos tanto del sector laboral como personal.

La frecuencia en el contacto con estos diversos factores a los que están expuestos los trabajadores, pueden afectar la salud gravemente, siendo una de las consecuencias el síndrome de *burnout*; este es considerado como “una etapa avanzada del estrés laboral después de estar expuesto de forma continua al factor de riesgo, llegando a trastornar la calidad de vida familiar, social y laboral de quien lo padece” (Aranda, 2011, p. 1).

Como lo afirma Cabellos (2019), el estrés es la etapa previa al *burnout*, siendo este último uno de los constructos más polémicos en los últimos cincuenta años dentro de la psicología, en cuanto a su definición como en los modelos teóricos que tratan de explicarlo. El término *burnout* ha sido delimitado y aceptado por la comunidad científica casi en su totalidad desde la conceptualización establecida por C. Maslach (1981).

Martínez (2015), afirma que el término *burnout* se utilizó a partir de 1977, tras la exposición de Maslach ante una convención de la Asociación Americana de Psicólogos, donde conceptualizó el síndrome como el desgaste profesional de las personas que trabajan en diversos sectores, que tienen contacto directo con otros; sería la respuesta extrema al estrés crónico originado en el ambiente laboral, repercutiendo en aspectos individuales, organizacionales y sociales.

El síndrome de *burnout* se manifiesta como una respuesta al estrés crónico laboral, identificado por un estado de agotamiento intenso, prolongado, baja motivación o realización, un estado de ánimo irritable o agresivo; se observa que el síndrome cada vez se hace más presente en diferentes actividades económicas y profesiones, lo que ha llevado a una mayor complejidad

tanto en su identificación, tratamiento y correlación, como a las posibles causas al síndrome.

Asimismo, Vargas Espín y colaboradores (2022), señalan que se ha identificado que el síndrome tiene mayor prevalencia en profesiones u ocupaciones laborales que se relacionan con otras personas y tienen responsabilidad social, por ejemplo: docentes, médicos, psicólogos, trabajadores humanitarios, quienes son más susceptibles; tal como lo indica la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1988), quien añade que una de las razones que se origina, produce, mantiene y desarrolla el estrés son, las exigencias insuficientes del área laboral que tiene vínculo directo con la capacidad del individuo, deseos fracasados y la insatisfacción.

Casallas Ocampo y colaboradores (2017) señalan que las investigadoras Maslach y Jackson definen el síndrome de *burnout* como “una respuesta inadecuada a un estrés caracterizado por tres dimensiones, cansancio o agotamiento emocional, despersonalización o deshumanización y falta o disminución de realización personal en el trabajo” (p. 9).

La primera categoría identificada como agotamiento emocional la describen como el sentimiento de estar emocionalmente agotado y exhausto debido al trabajo que se realiza. La segunda la definen como despersonalización, haciendo referencia al desarrollo de una actitud negativa e insensible hacia las personas a las que da servicio. Y por último la falta de realización personal en el trabajo, la cual consiste en la tendencia a evaluarse a uno mismo y al propio trabajo de forma negativa, con baja productividad e incapacidad para soportar la presión.

Asimismo, Solano (2013) enfatiza que cuando una situación causa estrés, las personas usan las estrategias de afrontamiento (en inglés: *coping strategies*), ya sea, para cambiar lo que está provocando el estrés o bien aprender a sobrellevar la situación, este afrontamiento dependerá de la valoración que se realice en cuanto a que se pueda o no hacer algo para cambiar la situación.

Montoya Zuluaga y Moreno Moreno (2012), hacen mención que el afrontamiento es la puesta en práctica de los esfuerzos cognitivos y conductuales para manejar demandas que la persona considera como excesivas y desbordantes en comparación a sus recursos; y las estrategias son las pautas comportamentales que la persona utiliza de acuerdo con los recursos que el medio social y cultural le ofrecen; es por ello, que consideran que el tipo de estrategia de afrontamiento utilizada está relacionada con la probabilidad de desa-

rollar el síndrome e indican que el tipo de esfuerzos tanto conductuales como cognitivos que realiza una persona para reducir, controlar o tolerar las exigencias excesivas por transacciones estresantes centradas en el problema, predicen negativamente la aparición del síndrome, mientras que las centradas en la emoción facilitan su aparición.

Tras varios estudios se determinó que el afrontamiento se divide en estilos y estrategias de afrontamiento; la diferencia es que los estilos se consideran como la decisión individual que se utiliza para enfrentar las diferentes situaciones estresantes y determinan qué estrategia de afrontamiento es la más adecuada; mientras que las estrategias de afrontamiento son las acciones que la persona utiliza para terminar con la situación estresante.

Lazarus (1984) y Folkman (1986), consideran que el estrés es la consecuencia del desequilibrio entre los recursos de la persona y las demandas de la situación, el afrontamiento (la puesta en práctica de esfuerzos cognitivos y conductuales cambiantes para manejar demandas externas o internas que la persona evalúa como excesivas y desbordantes) y las estrategias (pautas comportamentales que la persona opta de acuerdo con los recursos que el medio social y cultural le ofrece). Afirman que las personas pueden utilizar un afrontamiento centrado en el problema, su finalidad es solucionar el evento que está generando estrés, a través del cambio de la circunstancia o con el aporte de nuevas acciones que contrarrestan la sensación de estrés; u optar por un afrontamiento enfocado en la emoción, es decir, regula las emociones que se asocian a la situación que ha causado estrés, a través de aspectos positivos del problema o la reevaluación, buscando mantener la estabilidad de la persona para enfrentarlo.

Asimismo, Cabellos (2019), indica que estas estrategias “son un conjunto de recursos y esfuerzos tanto cognitivos como comportamentales, orientados a resolver el problema, a reducir, controlar o a eliminar la respuesta emocional o a modificar la evaluación inicial de la situación” (p. 8).

Montoya Zuluaga y Moreno Moreno (2012) hace mención que el tipo de estrategia de afrontamiento utilizada está relacionada con la probabilidad de desarrollar el síndrome, según el tipo de esfuerzo que realice una persona para afrontar las situaciones estresantes centradas en el problema, predicen negativamente la aparición del síndrome, mientras que las centradas en la emoción facilitan su aparición. Se considera que las estrategias centradas en la emoción y en la evitación generan mayores niveles de estrés y son directamente

proporcionales a la despersonalización y al agotamiento emocional, dos síntomas que conforman el síndrome, mientras que las estrategias de afrontamiento centradas en el problema predicen la realización personal como aspecto protector para el desarrollo del síndrome.

En este sentido, se puede observar que existe una relación entre las estrategias de afrontamiento y la posibilidad de desarrollar el síndrome de *burnout* dependiendo de las mismas, como se llegó a identificar en el estudio realizado por Gantiva Díaz y colaboradores (2010), encontrándose diversas relaciones positivas entre ambas variables, contrario al estudio realizado por Muñoz Muñoz y Piernagorda Gutiérrez (2011), obteniéndose como resultado que entre las dimensiones del síndrome y las estrategias no tienen ninguna relación positiva, sugirieron que éstas no tienen ninguna repercusión sobre la prevalencia del síndrome; el presente estudio permitirá identificar cuáles son las estrategias de afrontamiento que los trabajadores ponen en práctica y cuáles se relacionan con las dimensiones del síndrome de *burnout*.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio no experimental, empírico analítico con diseño transversal y alcance correlacional.

Muestra

La muestra objeto de estudio fue de 51 trabajadores, en el cual el 51% (26 trabajadores) fueron del género femenino y 49% (25 trabajadores) del género masculino, se utilizó el muestreo por conveniencia e intencional, considerando los criterios de inclusión y exclusión, el nivel de confianza requerido fue del 95%, con un margen de error aceptado del 5%, sobre una población de 60 trabajadores de oficina del departamento de logística.

Criterios de inclusión: (1) trabajadores de oficina comprendidos en las edades de 18 a 70 años, con jornada laboral de tiempo completo (8 horas al día), (2) contrato laboral indefinido, y (3) mayor a un año de servicio en la empresa.

Criterios de exclusión: (1) trabajadores con deterioro cognitivo que les impida realizar tanto el instrumento de *Maslach Burnout Inventory* como el de estrategias de Coping-Modificada, considerándose en

este rubro como aquella persona con pérdida o alteración de las funciones mentales, tales como orientación, lenguaje, memoria, reconocimiento visual, conductual que interfiera con la actividad e interacción social, (2) trabajadores menores a un año de servicio prestado en la empresa, y (3) trabajadores con jornada laboral medio tiempo o contrato laboral temporal.

Instrumentos

Para la recolección de la información se utilizaron dos instrumentos:

Maslach Burnout Inventory (MBI)

Referente al síndrome de *burnout* se siguió el modelo del *Maslach Burnout Inventory (MBI)* adaptado por Bastías y colaboradores (2017), está diseñado para evaluar las tres dimensiones que componen el síndrome: agotamiento emocional, despersonalización y realización personal. Su función es medir el desgaste profesional en el ámbito organizacional, está conformado por 22 enunciados, dividido en las tres dimensiones: agotamiento emocional (conformado por 9 enunciados), despersonalización (conformado por 5 enunciados) y realización personal (conformado por 8 enunciados); recopila información del trabajador con relación al trabajo realizado y hacia las personas que brinda sus servicios enfocándose en los sentimientos, emociones, pensamientos y conductas. Asimismo, afirma que, en la actualidad el inventario de *Burnout* de Maslach (MBI) “se ha constituido en el estándar de oro (en inglés: *gold standard*) para la medición del *burnout*, ya que es el instrumento más utilizado con estos fines y ha sido validado en varios contextos culturales y laborales” (Bastías et al., 2017).

Para identificar los niveles del síndrome de *burnout*, se obtuvo en cada dimensión cierta puntuación, para ello se procedió con la sumatoria de la puntuación asignada según el nivel seleccionado en la escala, considerando los enunciados que corresponden a cada dimensión: agotamiento emocional, se sumaron los números con los que se valoraron los enunciados 1, 2, 3, 6, 8, 13, 14, 16 y 20. La despersonalización, se sumaron los números con los que se valoraron los enunciados 5, 10, 11, 15 y 22. La realización personal, se sumaron los números con los que se valoraron los enunciados 4, 7, 9, 12, 17, 18, 19 y 21.

Escala de estrategias de afrontamiento o estrategias coping-modificada (EEC-M)

Con relación a las estrategias de afrontamiento, se utilizó el instrumento escala de estrategias de afrontamiento o estrategias coping-modificada (EEC-M), que “tiene como fin evaluar el conjunto de recursos y esfuerzos tanto cognitivos como comportamentales orientados a resolver el problema, a reducir o eliminar la respuesta emocional o a modificar la evaluación inicial de la situación” (Jaimes & Rey, 2013, p. 29). Asimismo indican que la Escala Coping-Modificada, fue construida por Lazarus y Folkman, en el año 1980, está conformada por 69 preguntas, las cuales permite evaluar doce tipos de estrategias de afrontamiento (con un valor de Alfa de Cronbach de .847) que las personas utilizan ante una situación estresante, siendo estas: (a) solución de problemas (enunciados 10,17,19,26,28,37,39,51,68), (b) búsqueda de apoyo social (enunciados 6,14,23,24,34,47,57), (c) negación (enunciados 1,2,3), (d) evitación emocional (enunciados 11,20,21,30,41,43,53,62), (e) evitación cognitiva (enunciados 31,32,42,54,63), (f) reacción agresiva (enunciados 4,12,22,33,44), (g) expresión de la dificultad de afrontamiento (enunciados 45, 52, 55, 61), (h) reevaluación positiva (enunciados 5, 13, 46, 56, 64), (i) búsqueda de apoyo profesional (enunciados 7, 15, 35, 48, 58), (j) religión (enunciados 8,16,25,36,49,59,67), (k) autonomía (enunciados 65,66), (12) espera (enunciados 9,18,27,29,38,40,50,60,69).

Variables sociodemográficas y organizacionales

En ambos instrumentos se incluyó una encuesta sociodemográfica y organizacional, conformada por seis enunciados, ad hoc, como variables sociodemográficas se contemplaron: la edad, el estado civil, el género y el número de hijos; y como variables organizacionales: los años de servicio y el tipo de contrato laboral (Tabla 1).

Procedimiento

Los instrumentos fueron contestados electrónicamente a través de la aplicación formularios de Google, considerando un tiempo estimado de 10 a 20 min para

su realización, dando las instrucciones pertinentes y resaltando el hecho de ser un proceso confidencial, anónimo y voluntario.

Tabla 1

Principales variables sociodemográficas y organizacionales estudiadas

	Variable	Frecuencia	%
Género	Femenino	26	51
	Masculino	25	49
Edad	21 a 30 años	9	18
	31 a 40 años	16	31
	41 a 50 años	18	35
	51 a 60 años	6	12
	61 a 70 años	2	4
Estado civil	Casado(a)	29	57
	Divorciado(a)	1	2
	Separado(a)	1	2
	Soltero(a)	15	29
	Unido(a)	1	2
Número de hijos	Viudo(a)	4	8
	0	19	37
	1	11	22
	2	9	18
	3	6	12
Años de servicio	4 o más	6	12
	De 1 a 3 años	18	35
	De 4 a 6 años	11	22
	De 7 a 9 años	7	14
	De 10 años o más	15	29

Maslach Burnout Inventory. En el instrumento MBI se valoraron los sentimientos y pensamientos del trabajador con relación a su interacción con el trabajo, seleccionando la casilla, en una escala de Likert que presentaba siete niveles que van de 0 (nunca) a 6 (diariamente), utilizando como puntos de corte los percentiles 33 y 65 obtenidos por la muestra, segmentando cada dimensión en los niveles bajo, medio y alto, tal como se ha realizado en investigaciones anteriores (Montoya Zuluaga & Moreno Moreno 2012), cabe mencionar que para la dimensión realización personal se realizó la inversión de los datos para el análisis e interpretación de los resultados estadísticos respectivos; asimismo se le indicó a los trabajadores que las opciones presentadas en la escala se referían a la frecuencia con la que sucedía el enunciado correspondiente.

Escala de estrategias de afrontamiento. Con respecto al instrumento escala de estrategias de afrontamiento, la escala se calificó sumando la frecuencia que va de 1 (nunca) a 6 (siempre) de cada una de las preguntas según la estrategia a la que corresponda. Debido que el instrumento tiene 69 preguntas, el puntaje tiene una escala de 69 a 414 puntos y se dividió en tres niveles, dependiendo de los puntajes, de la siguiente manera (Cabellos, 2019), uso bajo de las estrategias o pocas veces, de 69 a 184 puntos, uso regular de las estrategias o con frecuencia, de 185 a 299 puntos, uso alto de las estrategias o siempre, de 200 a 414 puntos.

Análisis de datos

Posterior a la recolección y a la tabulación de los datos, se realizó un análisis descriptivo e inferencial usando el software econométrico de libre distribución Gretl y el paquete estadístico Stata (v.16) para ambos instrumentos; para el descriptivo, se llevó a cabo la distribución de frecuencias y porcentajes, así como el análisis de las principales variables de dispersión. Con respecto al análisis inferencial, se utilizó el método Tukey para comparaciones múltiples, correlación de Spearman, realizando los análisis con un nivel de significancia del 5% para ambos métodos; y el coeficiente de fiabilidad alfa de Cronbach.

Asimismo, para el síndrome de *burnout* se realizó la prueba de ji-cuadrado para establecer la relación entre las variables sociodemográficas y organizacionales. Adicional, los diferentes subíndices de las estrategias de afrontamiento y de las dimensiones del síndrome de *burnout* se correlacionaron a través de pruebas no paramétricas para identificar la relación existente entre ellos.

Resultados

Síndrome de *burnout* y variables sociodemográficas-organizacionales

Para determinar la fiabilidad del instrumento MBI se aplicó el coeficiente alfa de Cronbach, el coeficiente oscila entre .467 a .72 y una media de .74, por lo que el instrumento cuenta con una fiabilidad aceptable, dado que .70 es el valor mínimo aceptable de esta medida.

Del total de la muestra, sin hacer distinción del género, el 66.7% (34 trabajadores) presentaron un nivel alto en la dimensión de agotamiento emocional, lo que marca la tendencia de padecer el síndrome, asimismo se encontró una diferencia significativa ($p < .05$) entre las medias para esta dimensión en ambos géneros $t(51) = 3.87, p < .05$, siendo la media más alta en el género

femenino ($M = 36.5, DE = 10.6$). Con respecto a la dimensión de despersonalización el 64.7% (33 trabajadores) presentaron un nivel alto, similar a la dimensión anterior, se presentó una diferencia significativa entre las medias en ambos géneros $t(51) = 2.36, p < .05$, predominando el género femenino ($M = 13.3, DE = 5.6$), coincidiendo dos dimensiones altas del síndrome en el mismo género. Mientras que, en la dimensión de realización personal, siendo esta la sensación de logro que tienen los trabajadores se identificó que el 76.5% (39 trabajadores) el nivel es bajo, encontrándose una diferencia significativa entre las medias $t(51) = -2.71, p < .05$, siendo la media más alta en el género masculino ($M = 31.7, DE = 9.7$) (Tabla 2 y Tabla 3).

Al realizar la distribución de las variables por edad y género considerando si presentaban o no presentaban el síndrome, se obtuvo que el rango de edad que más presentó el síndrome fue de 31 a 40 años, siendo el género femenino con el mayor porcentaje (Tabla 4).

Tabla 2

Análisis descriptivo por nivel de las dimensiones de síndrome de burnout

Dimensión / Nivel			Alto		Medio		Bajo	
	<i>M</i>	<i>DE</i>	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Agotamiento emocional	30.4	(12.9)	34	66.7	6	11.8	11	21.5
Despersonalización	11.4	(6.2)	33	64.7	8	15.7	10	19.6
Realización personal	28.5	(8.6)	8	15.7	4	7.8	39	76.5

Nota. *M* = media, *DE* = desviación estándar

Tabla 3

Análisis descriptivo por nivel de las dimensiones de síndrome de burnout y género

Dimensión / Género	Femenino		Masculino	
	<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>
Agotamiento emocional	36.5	(10.6)	24.0	(12.3)
Despersonalización	13.3	(5.6)	9.4	(6.2)
Realización personal	25.5	(6.3)	31.7	(9.7)

Nota. *M* = media, *DE* = desviación estándar

Considerando el estado civil y el género, el mayor porcentaje fueron aquellos trabajadores que estaban casados representando el 32% (16 trabajadores), donde el 20% (10 trabajadores) corresponden al género femenino y 12% (6 trabajadores) al género masculino; asimismo al realizar el análisis por género y el número de hijos el mayor porcentaje que presentó el síndrome fue el género femenino que no tienen hijos, seguido de aquellas trabajadoras que tienen solamente un hijo; de igual forma prevaleció este género al considerarse la variable años de servicio, siendo el mayor rango con síndrome de 4 a 6 años de servicio.

Al analizar la variable años de servicio con la dimensión de agotamiento emocional se encontraron diferencias significativas el rango de 10 años o más versus 4 a 6 años, t de Tukey(51) = -2.75, $p < .05$, y la dimensión realización personal con el rango de 10 años o más versus 7 a 9 años, t de Tukey(51) = 3.00, $p < .05$ (Tabla 5).

Con respecto a los trabajadores que no presentaron el síndrome, el 12% (3 trabajadores) estaban desarrollando el síndrome, de ellos el 8% (2 trabajadores) obtuvieron alto agotamiento emocional, alta despersonalización, pero realización personal intermedia; y el

Tabla 4

Presencia del síndrome de burnout por edad y género

Edad / Género	Con síndrome <i>burnout</i>				Sin síndrome <i>burnout</i>			
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
21 a 30 años	2	4	0	0	4	8	3	6
31 a 40 años	6	12	6	12	0	0	4	8
41 a 50 años	4	8	2	4	4	8	8	16
51 a 60 años	3	6	1	2	1	2	1	2
61 a 70 años	1	2	0	0	1	2	0	0
Total por género	16	31	9	18	10	20	16	31
Total de la muestra	25 49				26 51			

Tabla 5

Análisis por dimensión del síndrome de burnout y años de servicio

Dimensión / Años de servicio	Agotamiento emocional		Realización Personal	
	t de Tukey	p	t de Tukey	p
De 4 a 6 años vs De 1 a 3 años	1.99	.208	0	1.000
De 7 a 9 años vs De 1 a 3 años	0.06	1.000	-2.12	.163
De 10 años o más vs 1 a 3 años	-0.95	.780	1.23	.611
De 7 a 9 años vs De 4 a 6 años	-1.51	.439	-1.95	.223
De 10 años o más vs De 4 a 6 años	-2.75	.041	1.09	.699
De 10 años o más vs De 7 a 9 años	-0.79	.860	3	.022

resto, 4% (1 trabajador), siendo del género masculino, alcanzó un nivel medio de agotamiento emocional y despersonalización, pero un nivel bajo de realización personal. El 88% (23 trabajadores) se encuentran en riesgo al síndrome, siendo el género masculino con mayor riesgo 54% (14 trabajadores) (Tabla 6).

Acercas de los trabajadores que están en riesgo a desarrollar el síndrome, el 61% (14 trabajadores) presentaron un nivel de riesgo medio, el 35% (8 trabajadores) un nivel alto y el 4% (1 trabajador) un nivel bajo (Tabla 7).

Estrategias de afrontamiento

Con respecto a la fiabilidad de las distintas estrategias que conforman el instrumento se aplicó el

coeficiente alfa de Cronbach, al analizar las estrategias de manera separada, el instrumento no es confiable, para las estrategias dirigidas al problema el coeficiente oscila entre .427 a .522 y una media de .54, y para las estrategias dirigidas a las reacciones emocionales el coeficiente estuvo entre .393 a .580 y una media de .52; considerando el instrumento sin realizar separación alguna de las estrategias, el coeficiente varía entre .661 a .706 y una media de .70, siendo la fiabilidad del instrumento aceptable. Por lo anterior, al presentar de manera separada por estrategia, se muestran de forma prudente los resultados.

Con relación a las estrategias dirigidas a la solución del problema, las estrategias con una media de mayor uso fueron la solución de problemas y la espera. En cuanto a las estrategias dirigidas a las reacciones emocionales, las estrategias con una media de mayor

Tabla 6

En desarrollo y en riesgo al síndrome de burnout por género

		Femenino		Masculino		Total	%
		Frecuencia	%	Frecuencia	%		
En desarrollo	Agotamiento emocional alto + despersonalización alto + realización personal intermedio	1	4	1	4	2	8
En riesgo	Agotamiento emocional medio + despersonalización medio + realización personal bajo	0	0	1	4	1	4
	En riesgo al síndrome burnout	9	35	14	54	23	88
Total		10	38	16	62	26	100

Tabla 7

Nivel de riesgo a desarrollar el síndrome de burnout

	Femenino		Masculino		Total	%
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Alto	4	17	4	17	8	35
Medio	5	22	9	39	14	61
Bajo	0	0	1	4	1	4
Total	9	39	14	61	23	100

uso fueron la evitación emocional, la religión y el apoyo social (Tabla 8).

En cuanto a las estrategias de afrontamiento al estrés, las estrategias con una media de menor uso, se identificó, entre las dirigidas a la solución del problema, el 33% pocas veces usan la estrategia de autonomía. Entre las estrategias dirigidas a las reacciones emocionales pocas veces usan la negación 45%, el 57% el apoyo profesional y el 57% la reacción agresiva (Tabla 8).

Dimensiones del síndrome de *burnout* y estrategias de afrontamiento

Al correlacionar las dimensiones de *burnout* y las estrategias de afrontamiento, se identificaron ciertas correlaciones de Spearman tanto positivas como

negativas; pero no significativas. Se encontró una correlación negativa débil (menor uso) entre el agotamiento emocional y el uso de las estrategias, evitación cognitiva ($r_s = -.07, p = .629$) y la reevaluación positiva ($r_s = -.26, p = .068$) y positiva (mayor uso) con la expresión de dificultad de afrontamiento ($r_s = .21, p = .144$) y reacción agresiva ($r_s = .23, p = .098$). Con respecto a la dimensión despersonalización, existe una correlación débil y negativa (menor uso) con la evitación cognitiva ($r_s = -.19, p = .171$) y la reevaluación positiva ($r_s = -.23, p = .103$), y positiva (mayor uso) con el apoyo profesional ($r_s = .26, p = .064$), estas no son significativas. No obstante, la reacción agresiva presenta una correlación positiva y significativa ($r_s = .42, p = .002$).

Para la dimensión realización personal, se identificó una correlación negativa y significativa (mayor uso), con las estrategias espera ($r_s = -.28, p = .046$), y expresión a la dificultad de afrontamiento ($r_s = -.34,$

Tabla 8

Análisis descriptivo de la escala de estrategias de afrontamiento

Estrategias de afrontamiento		Femenino		Masculino		Total	
		<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>
Estrategias dirigidas al problema	Espera (ESP)	23.9	(6.2)	20.9	(6.7)	22.4	(6.5)
	Expresión de dificultad de afrontamiento (EXDA)	13.3	(2.6)	12.2	(2.6)	12.7	(2.6)
	Solución de problemas (SPR)	30.1	(6.4)	36.0	(6.7)	33.0	(7.2)
	Autonomía (AUT)	6.5	(2.1)	6.2	(2.1)	6.4	(2.1)
Estrategias dirigidas a las reacciones emocionales	Religión (REL)	28.0	(7.9)	25.9	(8.5)	26.9	(8.2)
	Apoyo social (APS)	23.8	(6.3)	22.4	(6.5)	23.1	(6.4)
	Evitación emocional (EVE)	27.6	(7.6)	27.1	(7.5)	27.3	(7.5)
	Apoyo profesional (APP)	14.1	(5.4)	11.5	(3.8)	12.8	(4.8)
	Reevaluación positiva (REP)	15.5	(3.6)	17.6	(4.4)	16.6	(4.1)
	Negación (NEG)	8.7	(3.1)	10.3	(3.6)	9.5	(3.4)
	Reacción agresiva (REA)	13.4	(5.2)	11.4	(3.6)	12.4	(4.6)
Evitación cognitiva (EVC)	15.2	(3.2)	16.6	(3.7)	15.9	(3.5)	

Nota. *M* = media, *DE* = desviación estándar

$p = .015$), y una relación positiva y significativa (menor uso) con la estrategia reevaluación positiva ($r_s = .34$, $p = .014$) (Tabla 9).

Finalmente, cuando se presentan altos niveles en las dimensiones de agotamiento emocional y despersonalización hay un mayor uso de la estrategia reacción agresiva, no existe diferencia significativa de medias entre géneros ($t(51) = 1.58$, $p = .061$), no obstante el género femenino es el de mayor media ($M = 13.4$, $DE = 5.2$).

Discusión

Como lo afirma Cabellos (2019), el término *burnout* empezó a utilizarse para referirse a un fenómeno de cansancio físico, emocional y mental, ausencia de interés en el trabajo, deshumanización y bajo nivel de realización, resultado de una exigencia continua de energías y recursos personales del trabajador.

Freundenberger en 1974 y Maslach y Jackson en 1981, señalaron que el síndrome de *burnout* era una respuesta a una situación continuada de estrés en el entorno laboral y caracterizada por la presencia conjunta de tres dimensiones: agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal, posteriormente los resultados de investigaciones apoyaron el argumento que el burnout dependía más de las demandas y exigencias laborales que de la persona y se desarrolla por el fracaso de mecanismos de afrontamiento adaptativos.

Entre las características principales de la muestra de estudio, se obtuvo que el rango de edad que mayor presentó el síndrome fue de 31 a 40 años, con 4 a 6 años de servicio, estado civil casado; asimismo el 49% presentó un nivel alto en las dimensiones de agotamiento emocional, despersonalización y nivel bajo en la realización personal, siendo el género femenino más afectado, coincidiendo con otros estudios a pesar de que estos están enfocados en el ámbito de la salud,

Tabla 9

Correlación entre las estrategias de afrontamiento y las dimensiones del síndrome de burnout

Dimensión	Estrategia de afrontamiento	r_s	p
Agotamiento emocional	Reacción agresiva	0.23	.098
	Evitación cognitiva	-0.07	.629
	Reevaluación positiva	-0.26	.068
	Expresión de la dificultad de afrontamiento	0.21	.144
Despersonalización	Apoyo profesional	0.26	.064
	Reacción agresiva	0.42	.002*
	Evitación cognitiva	-0.19	.171
	Reevaluación positiva	-0.23	.103
Realización personal	Espera	-0.28	.046*
	Reacción agresiva	-0.27	.053
	Reevaluación positiva	0.34	.014*
	Expresión de la dificultad de afrontamiento	-0.34	.015*

Nota. * $p < .05$

por ejemplo, dentro de los resultados obtenidos en el estudio *Síndrome de burnout en médicos residentes del Hospital Roosevelt. Guatemala 2013* realizado por Gudiel (2015) menciona que el mayor porcentaje afectado fueron las mujeres. A diferencia del estudio *Asociación entre síndrome de burnout y estrategias de afrontamiento en docentes de la Universidad Nacional de Cajamarca-Perú* realizado por Cabellos (2019) hace mención que en la prevalencia del síndrome no se encontró diferencia significativa entre el género masculino y femenino.

Con relación a las estrategias de afrontamiento, el uso de un tipo de estrategia u otra, se relaciona con las dimensiones de agotamiento emocional, despersonalización o realización personal; en este estudio se identificó que cuando los niveles son altos en las dimensiones de agotamiento emocional y despersonalización hay un mayor uso (relación positiva) de la estrategia reacción agresiva y un menor uso de la estrategia reevaluación positiva (relación negativa).

Como lo señala Martínez Ramon (2015, p. 6):
Un marco teórico reciente que arroja luz sobre la explicación de la relación que se genera entre el sujeto y su entorno profesional lo constituye la teoría de las demandas y los recursos laborales, que postula que los recursos laborales que el sujeto utiliza para satisfacer las demandas de su entorno laboral están conformados por aspectos físicos, psicológicos, organizacionales y sociales; dentro de esta teoría, las estrategias de afrontamiento pueden ser vistas como un recurso de tipo psicológico que la persona pone en funcionamiento para luchar contra el estrés laboral cuando éste surge.

Las estrategias de afrontamiento dirigidas al problema que siempre utilizan los trabajadores de la entidad de estudio son la solución de problemas y la espera; con respecto a las estrategias dirigidas a las reacciones emocionales en las que siempre se apoyan son la religión, la evitación emocional y el apoyo social.

La dimensión de agotamiento emocional se relaciona positivamente con un mayor uso de la estrategia de afrontamiento reacción agresiva y expresión de dificultad de afrontamiento, mientras que bajos niveles de esta dimensión se asocian con la reevaluación positiva; con la dimensión de despersonalización la estrategia de mayor uso es la reacción agresiva, relacionándose en un nivel alto; y con la tercera dimensión realización

personal se presentó un menor uso (relación positiva y significativa) de la estrategia reevaluación positiva y un mayor uso (relación negativa) de la estrategia expresión de la dificultad de afrontamiento. El uso elevado de la estrategia reacción agresiva se asocia a una escasa utilización de la estrategia reevaluación positiva (relación negativa).

A diferencia del artículo *Relación entre el Burnout, engagement, afrontamiento al estrés y optimismo en personal de organización no gubernamental* realizado por Vargas Espín y colaboradores (2022), hacen mención que tanto el cansancio emocional como la despersonalización se correlacionan con las estrategias de afrontamiento negación y expresión de dificultad de afrontamiento, caracterizándose por tener un mayor desgaste emocional, reforzando el apareamiento del estrés y posteriormente al desarrollo patológico, haciendo mención que este resultado coincide con otro estudio el cual concluyó que aquellos mecanismos de afrontamiento asociados a la emoción, más que a la resolución de los problemas, tienden a tener una menor realización personal y un mayor agotamiento (Osorio-Guzmán et al., 2021). La realización personal está relacionada con las estrategias, solución del problema, reevaluación positiva, apoyo profesional, la resignificación positiva al conflicto, asimismo se relaciona con la evitación, predominando evitar el problema y buscar otras alternativas de distracción.

De acuerdo con lo mencionado, se derivan una serie de aspectos que se deberán tener en cuenta, como primer punto, como lo indica Martínez (2015) “el afrontamiento es un proceso dinámico que variará en función de la experiencia, aunque exista una serie de formas estables” (p. 7). Como segundo punto, “el afrontamiento es un patrón de respuesta susceptible de ser aprendido y por tanto enseñado”; como tercer punto, requiere esfuerzo por parte del trabajador. Y, por último, los aspectos positivos del trabajador tributan al mejoramiento de las estrategias de afrontamiento; ya que el afrontamiento depende de la valoración que cada trabajador convierta de la situación estresante, en dos posibles resultados: que se crea incapaz de cambiar el ambiente amenazante o que considere que puede modificarlo, debiéndose centrar en las emociones o en la resolución del problema respectivamente.

Con respecto a las limitaciones del estudio, algunos de los hallazgos se relacionan con la falta de información documental sobre los detalles de la problemática en el sector comercial, desconocimiento sobre el tema por parte de los trabajadores y la dificultad

para la obtención de datos estadísticos que indiquen el porcentaje de incidencia de casos relacionados con el síndrome de *burnout* y las estrategias de afrontamiento en este sector.

Con base a las conclusiones indicadas se recomienda como futuras líneas de investigación realizar estudios en el ámbito comercial indagando sobre como potenciar las estrategias de afrontamiento en los trabajadores y como mitigarlo, así como la realización de estudios científicos de alto impacto que tributen al establecimiento de patrones que configuren modelos de salud mental positiva ocupacional.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: JDBA

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: DBL

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: DBL

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: DBL

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: DBL, JDBA

Materiales suplementarios

Este artículo no tiene archivos complementarios.

Referencias

- Aranda B., C. (2011). El Síndrome de *Burnout* o de quemarse en el trabajo: Un conflicto en la salud de los profesionales. *Revista de Investigación en Psicología*, 14(2), 271-276.
- Bastías, N., Bustamante, C., Fasce, E., Ortiz, L., Parra, P., & Pérez, C. (2017). Estructura factorial y confiabilidad del inventario de *Burnout* de Maslach en universitarios chilenos. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 21(3), 255-263.
- Blanch, J., Cantera, L., Cervantes, G., & Sahagún, M. (2010). Cuestionario de Bienestar Laboral General: Estructura y Propiedades Psicométricas. España. Madrid. *Revista de Psicología del Trabajo y de las Organizaciones*, 26(2), 157-170.
- Cabellos, S. (2019). *Asociación entre síndrome de Burnout y estrategias de afrontamiento en docentes de la Universidad Nacional de Cajamarca -Perú* [Tesis de doctorado inédita]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Universidad del Perú. Decana de América.
- Casallas Ocampo, J. A., Rodríguez Perdomo, A. P., & Ladino Alfonso, A. J. (2017). *Revisión Teórica: El estado actual de las investigaciones sobre el Síndrome de Burnout en docentes de Latinoamérica de habla Hispana, entre los años 2010 al 2017* [Tesis de licenciatura, Centro Regional Soacha: Corporación Universitaria Minuto de Dios]. https://repository.uniminuto.edu/bitstream/10656/5223/1/TP_CasallasOcampoJessicaAlexandra_2017.pdf
- Gantiva Díaz, C. A., Luna Viveros, A., Dávila, A. M., & Salgado, M. J. (2010). Estrategias de afrontamiento en personas con ansiedad. *Revista Psicología. Avances de la Disciplina* 4(1), 63-70.
- Gudiel Morales, J. (2015). *Síndrome de Burnout en Médicos Residentes del Hospital Roosevelt, Guatemala, 2013* [Tesis de doctorado, Universidad de San Carlos de Guatemala]. <https://www.repositorio.usac.edu.gt/760/1/Jaqueline%20Gudiel%20Morales.pdf>
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1986). Estrés y procesos cognitivos. España. Ediciones Martínez Roca.
- Jaimes, M., & Rey, L. (2013). *Estudio correlacional entre estrategias de afrontamiento y características sociodemográficas en padres de hijos con diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista (TEA)* [Tesis de maestría, Universidad Pontificia Bolivariana]. https://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/5943/digital_25470.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Martínez Ramon, J. P. (2015). Cómo se defiende el profesorado de secundaria del estrés: *burnout* y estrategias de afrontamiento. *Journal of Work and Organizational Psychology*, 31(1), 1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rpto.2015.02.001>
- Maslach, C., & Jackson, S. E. (1981). The measurement of experienced *burnout*. *Journal of Occupational Behavior*, 2(1), 99-113.
- Montoya Zuluaga, P. A., & Moreno Moreno, S. (2012). Relación entre síndrome de *burnout*, estrategias

- de afrontamiento y engagement. *Revista Psicología desde El Caribe*, 29(1), 204-227.
- Muñoz Muñoz, C. F., & Piernagorda Gutiérrez, D. C. (2011). Relación entre las estrategias de afrontamiento y el síndrome de *burnout* en docentes de básica primaria y secundaria pertenecientes a una institución educativa privada del municipio de Cartago (Colombia). *Revista Psicogente*, 14(26), 389-402.
- Osorio-Guzmán, M., Prado-Romero, C., & Bazán-Riverón, G. (2021). Burnout y *afrontamiento en profesionales de la salud*. *Psicología y Salud*, 31(2), 267-274. <https://doi.org/10.25009/pys.v31i2.2695>
- Organización Mundial de la Salud. (1988). *Los factores psicosociales en el trabajo y su relación con la salud*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37881/9243561022_spa.pdf;jsessionid=961E79257A53778593B7153193FF1DEA?sequence=1
- Solano, G. (2013, 6 de noviembre). *El Coping o estrategias de afrontamiento del estrés*. <https://ipsicologo.com/2013/11/el-coping-estrategias-de-afrontamiento-al-estres.html>
- Vargas Espín, A. Del P., Gaibor González, I. Á., & Rodríguez Pérez, M. L. (2022). Relación entre el Burnout, engagement, afrontamiento al estrés y Optimismo en personal de organización no gubernamental. *Revista Imaginario Social*, 5(1), 46-56.

Identificación de nuevas fuentes de resistencia a antracnosis en el germoplasma de frijol arbustivo del altiplano de Guatemala

Identification of new sources of resistance to anthracnose in bush type bean germplasm from the highlands of Guatemala

Carlos Maldonado Mota*, María G. Tobar Piñón, Julio C. Villatoro Mérida

Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas (ICTA), Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: c.maldonado@icta.gob.gt

Recibido: 25 de agosto 2020 / Revisión: 09 de mayo 2023 / Aceptado: 17 de mayo 2023

Resumen

El frijol común (*Phaseolus vulgaris* L.) es el segundo grano más importante cultivado en Guatemala y es la principal fuente de proteína de origen vegetal para el guatemalteco. El cultivo se ve afectado por la antracnosis, una enfermedad causada por el patógeno *Colletotrichum lindemuthianum*, (Sacc. and Magnus) Briosi y Cavara, un hongo que puede afectar el rendimiento del grano, hasta un 100%. El Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas (ICTA), Guatemala, cuenta con una colección de frijol arbustivo de la región del altiplano del país, la cual ha presentado resistencia bajo presión natural de la enfermedad. Sin embargo, no se había evaluado con razas de *C. lindemuthianum* previamente reportadas. El programa de mejoramiento de frijol en Guatemala necesita identificar fuentes de resistencia a razas del patógeno que se han reportado en la zona, esto es posible cuando se dispone de un germoplasma diverso. En este se identificaron fuentes de resistencia a antracnosis utilizando como inóculo aislamientos de las razas del patógeno 585 y 3981, e inoculadas a 216 accesiones de la colección de frijoles arbustivos. En total, el 10% de las accesiones resultaron resistentes (escala 1-3) a ambas razas del patógeno evaluando su severidad con base en una escala visual estándar de 1 a 9. Las fuentes de resistencia encontradas en frijol para *C. lindemuthianum* pueden ser utilizadas en el programa de mejoramiento de frijol en Guatemala o a nivel mundial.

Palabras clave: *Colletotrichum lindemuthianum*, frijol común, *Phaseolus vulgaris* L., resistencia

Abstract

Dry bean (*Phaseolus vulgaris* L.) is the second main crop in Guatemala and is the main source of vegetable protein for the Guatemalan. However, this pulse is affected by anthracnose, a disease caused by the pathogen *Colletotrichum lindemuthianum*, (Sacc. and Magnus) Briosi y Cavara, this fungus can affect grain yield up to 100%. The Institute of Agricultural Science and Technology (ICTA) has a germplasm of bush type beans in the highland region of the country, it has shown resistance to the disease under natural conditions. However, it was not evaluated using races of *C. lindemuthianum* reported before. The dry bean breeding program of Guatemala needs to identify resistant sources to the pathogen reported in the region, this is possible whenever a diverse germplasm is available. This research identified resistant sources to anthracnose using the inoculum of races 585 and 3981 of the pathogen, it was sprayed onto 216 accessions of the bush type bean. Ten percent of the accessions were resistant (scale of 1-3) to both races of the pathogen and the severity was measured using a scale 1 to 9. Resistant sources found for *C. lindemuthianum* can be useful in the dry bean breeding program in Guatemala or worldwide

Keywords: *C. lindemuthianum*, dry bean, *Phaseolus vulgaris* L. genetic resistance



Introducción

El frijol común (*Phaseolus vulgaris* L.) es una de las leguminosas más consumidas en el mundo. La producción supera los 23 millones de toneladas y casi un tercio es producido por pequeños productores de países en vías de desarrollo de África y América Latina (Broughton et al., 2003). Guatemala es el país con la más alta desnutrición crónica en Latinoamérica (Gragnolati & Marini, 2003), esta desnutrición afecta principalmente a niños menores de cinco años (Osorno, 2015). En el altiplano de Guatemala, el frijol es importante porque se considera un componente principal en la dieta de la población. Es considerado un grano básico, con un consumo per cápita de 9.4 kg (Legume Innovation Lab, 2014) y es la fuente más importante de proteína más importante del país (Akibode & Maredia, 2012).

El germoplasma nativo de frijol se utiliza en los programas de mejoramiento para generar o incrementar la resistencia a enfermedades y otras características de importancia económica para el cultivo. La antracnosis es una enfermedad causada por *Colletotrichum lindemuthianum* (Sacc. and Magnus) Briosi y Cavara; es un hongo hemibiotrófico que daña el cultivo de frijol a nivel mundial, la enfermedad afecta varias partes de la planta. Además, puede causar pérdidas en el rendimiento de hasta un 100% cuando la semilla está infectada y las condiciones son favorables para el desarrollo de la enfermedad (Markell et al., 2012). Desafortunadamente, el problema se ve agravado debido a que los productores no cuentan con otras alternativas para controlar la enfermedad. En Guatemala, el Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas (ICTA), mantiene una colección de frijol arbustivo colectados en varias regiones del país, y en años anteriores se ha determinado que algunos poseen resistencia a las enfermedades de la región (Cojulún, 1976). Sin embargo, no se habían utilizado razas del patógeno de *C. lindemuthianum* de manera sistemática para la detección de resistencia a este hongo. La coevolución del frijol común y el agente causal de la antracnosis se ha demostrado basada en la variabilidad genética entre las poblaciones del hospedero y el patógeno. Esta coevolución ha demostrado la existencia de un sistema que reconoce a ambos acervos genéticos del frijol, Andinos y Mesoamericanos (Balardin & Kelly, 1998). La mutación, el flujo genético de una población, y la recombinación, son mecanismos que influyen en la diversidad genética, tanto para el hospedero, como para el patógeno. Una presión de selección recíproca entre el hospedero, el patógeno y las

condiciones ambientales son las responsables de favorecer la frecuencia de genes de resistencia y virulencia (Pastor-Corrales et al., 1993). Los aislamientos de *C. lindemuthianum* colectados demostraron que existe una mayor variabilidad en la región Mesoamericana, y que existen razas del patógeno que se encontraron en esta región, pero no en la región Andina, sugiriendo que las razas coevolucionan con cultivares de una misma región (Pastor-Corrales, 1996).

Pastor-Corrales (1991) propuso un sistema estándar de 12 variedades de frijol diferenciales y con un sistema binario, con genes conocidos y cada uno pertenece a alguno de los acervos genéticos. Solo cuando la variedad diferencial muestre susceptibilidad en una escala (1-9) (Tabla 1) se asigna un valor binario, la designación de una raza es la adición del valor binario de las variedades susceptibles (Tabla 2). En la actualidad más de 100 razas de *C. lindemuthianum* se han reportado (Ferreira et al., 2013; González et al., 2015) y 21 genes de resistencia (*Co*) para antracnosis se han logrado identificar en los acervos genéticos Andino y Mesoamericano distribuidos a través de los once cromosomas del frijol, estos están localizados en el mapa genético y denominados (Pv01-Pv11) según la nomenclatura actual (Assefa et al., 2019; Ferreira et al., 2013; Zuiderveen, 2015). Guatemala por su ubicación es considerado un país fuente de alta diversidad, tanto en cultivos como en los patógenos más comunes que afectan dichos cultivos. En un estudio reciente se reportó la presencia de la raza 585, la más frecuente en el altiplano de Guatemala, y la raza 3981 de *C. lindemuthianum* en el departamento de Chimaltenango, esta última, se considera la raza más severa reportada hasta el momento en Guatemala (Maldonado-Mota, 2017).

Por lo tanto, fue necesario que el programa de mejoramiento genético del cultivo de frijol en Guatemala identificara fuentes de resistencia a razas del patógeno reportadas anteriormente para poder utilizarlas en los viveros de cruza para generación de variedades.

Materiales y métodos

Ubicación geográfica

La inoculación del patógeno a las plantas se realizó en invernaderos del Centro de Investigación del Altiplano Central (CIALC), en Chimaltenango, Chimaltenango. El inóculo del patógeno se elaboró en ICTA Central, km 21.5 carretera hacia el pacífico, Bárcena, Villa Nueva, Guatemala.

Material vegetal

En este estudio 216 accesiones de frijol arbustivo se evaluaron para poder identificar nuevas fuentes de resistencia para las razas 585 y 3981 de *C. lindemuthianum* reportadas en el altiplano de Guatemala, se utilizaron estas razas porque una es la más frecuente en varias localidades del altiplano y la otra es la más virulenta (Maldonado-Mota, 2017). Del conjunto de las plantas diferenciales estandarizadas para cuantificar la severidad de antracnosis de frijol (Tabla 2) fueron usadas las siguientes: Testigo resistente, la variedad Michigan Dark Red Kidney (MDRK) y testigo susceptible la variedad Cornell 49242 (Pastor-Corrales, 1991).

Aislamientos de *C. Lindemuthianum*

Las razas 585 y 3981 de *C. lindemuthianum* utilizadas en la evaluación para identificar plantas con resistencia al patógeno, corresponden a una colecta realizada el 2016 en el altiplano de Guatemala (Maldonado-Mota, 2017).

Crecimiento de micelio y esporulación

Para reactivar el micelio proveniente de una sola hifa, se colocó una pieza del micelio en cajas Petri medio agar + agua (20 g L⁻¹), y estreptomycin (0.01%). Las cajas Petri se incubaron durante 4-7 días en la oscuridad a 22 °C, hasta que se observó crecimiento del micelio (Castellanos et al., 2016). Después de que se reactivó el micelio, una sección del medio del cultivo que contenía al patógeno se colocó en una nueva caja Petri estéril que contenía agar + agua y hojas de frijol jóvenes esterilizadas; lo anterior con la finalidad de mejorar la esporulación del patógeno. Cada raza de *C. lindemuthianum* fue colocada en caja Petri de forma separada, la caja conteniendo el micelio y la hoja estéril se incubaron en oscuridad a 22 °C durante 15 días.

Siembra del germoplasma de frijol arbustivo del altiplano de Guatemala

Se sembraron tres plantas de cada uno de los genotipos. Los dos genotipos diferenciales y las 216 accesiones del germoplasma de frijol arbustivo fueron sembradas en bandejas de 25 x 50 cm, en medio de crecimiento (turba) y se mantuvieron en invernadero, en condiciones climáticas adecuadas para su crecimiento,

hasta que las plantas mostraron la primera hoja trifoliada (etapa vegetativa V2) (Fernández et al., 1986).

Inoculación de *C. lindemuthianum* en genotipos de frijol

Después de que la esporulación de *C. lindemuthianum* se presentó en las cajas Petri que contenían hojas de frijol estéril, se obtuvo una suspensión con esporas del patógeno de la siguiente forma: Con ayuda de una piseta se aplicaron 10 mL de agua destilada se aplicaron con una piseta en la caja petri que contenía las esporas, el medio fue frotado con una espátula estéril. La suspensión se filtró con gaza para separar partículas innecesarias (residuos de agar, etc.) de la colonia y se vertió en un beaker (Castellanos et al., 2016). Se utilizó el hemocitómetro para contar el número de esporas según el protocolo descrito por Bastidas (2017) y la concentración se ajustó a 1.2 x 10⁶ conidias por mL. La aplicación de la suspensión en las plantas se hizo por medio de un nebulizador (o compresor de aire), y se suspendió hasta que las hojas y los tallos estuvieron mojados. Después de la inoculación las plantas se mantuvieron en una cámara húmeda (> 80%) durante un periodo de 48 h.

Después de las 48 h en cámara húmeda, las plantas se trasladaron al invernadero y los síntomas de antracnosis se observaron 10 días después, la toma de datos se realizó por la mañana para tener una mejor observación de los síntomas. La severidad de la enfermedad se calculó por medio de la escala visual estándar (1-9) para la enfermedad (van Schoonhoven & Pastor-Corrales, 1987). Las plantas resistentes se cuantifican con un valor de 1-3 y las plantas susceptibles de 4-9 (Tabla 1).

Procesamiento y análisis de información

Los datos de severidad fueron tomados en el CIALC, en Chimaltenango, Chimaltenango. Para la identificación de resistencia del germoplasma a antracnosis se utilizó el modelo estadístico bloques completamente al azar: $y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$ donde: y_{ij} : variable de respuesta observada o media en la ij-ésima unidad experimental, μ : es la media general. τ_i : es el efecto del i-ésimo nivel del tratamiento en la variable dependiente, β_j = efecto del j - ésimo bloque en la variable dependiente. ε_{ij} = error experimental asociado a la ij - ésima unidad experimental. El número de repeticiones fue de tres y cada repetición estaba conformada por

Tabla 1*Escala para evaluar la severidad de antracnosis*

Escala	Fenotipo	Síntomas
1	Resistente	No visible
2	Resistente	Lesiones muy pequeñas en tallo, hojas y venas
3	Resistente	Lesiones pequeñas en tallo, hojas y venas.
4-5	Susceptible	Presencia de varias lesiones pequeñas en tallo, hojas y venas
6-7	Susceptible	Numerosas lesiones en tallo, hojas y venas, evidente lesión necrótica
8	Susceptible	Daño necrótico severo en tallos, hojas y venas
9	Susceptible	Necrosis severa y muerte de la planta

11 bandejas plásticas (cada bandeja con veinte genotipos) y cada bandeja contenía un testigo susceptible y un testigo resistente. La unidad experimental estaba constituida por tres plantas de cada genotipo. Se hizo un experimento independiente con 216 accesiones de frijol arbustivo con cada raza de *C. lindemuthianum*. La variable de respuesta cuantificada fue la severidad de la enfermedad.

Para el análisis estadístico de la resistencia a antracnosis se utilizó una media de mínimos cuadrados (LSMeans), sobre el resultado de la variable severidad, se utilizó el software Infostat® y se determinó que accesiones son resistentes a cualquiera de las dos razas del patógeno (A1).

Resultados

Determinación de fuentes de resistencia del germoplasma arbustivo

De un total de 216 accesiones inoculadas con la raza 585 de *C. lindemuthianum*, 67 presentaron resistencia de acuerdo la escala estándar visual de severidad (escala 1-3) para antracnosis (A1), 71 fueron moderadamente resistentes (escala 4-6) y 78 fueron susceptibles (escala 7-9). Lo que significa que el 31% del germoplasma es resistente para esta raza del patógeno. Con la raza 3981 de *C. lindemuthianum* el ger-

moplasma de frijol arbustivo reaccionó de la siguiente forma: 21 accesiones presentaron resistencia (escala 1-3), 47 fueron moderadamente resistentes (escala 4-6) y 148 susceptibles (escala 7-9); esto significa que el 9.7% del germoplasma es resistente para esta raza del patógeno (A1). El total de accesiones resistentes (escala 1 de severidad) a ambas razas del patógeno fueron 11 (Tabla 3), representando el 5%, las cuales, no presentaron síntomas visibles.

Identificación de parentales con resistencia a antracnosis

Según el análisis realizado para ambas razas 585 y 3981 de *C. lindemuthianum*, las líneas que presentaron valores de 1 a 3 según la escala estándar visual de severidad para antracnosis, son resistentes. Ya que la raza 3981 del patógeno, es más virulenta que la raza 585, los parentales seleccionados fueron aquellos que presentaron resistencia (1-3) a ambas razas según la escala visual estándar (Tabla 2).

De las accesiones que resultaron resistentes para ambas razas, varias fueron seleccionadas debido a sus características agronómicas (Tabla 4): La accesión Guate-1339 presenta 56 días a floración y 128 días a cosecha (Cojulún, 1976), son un poco más tardíos que los testigos comerciales de frijol arbustivo del ICTA para el altiplano, pero el peso de 100 semillas (35.4g) es superior a los testigos comerciales. La accesión Vaina

Blanca, es una línea con 41 días a floración y 95 días a cosecha y se puede comparar con el testigo ICTA Texel, el más precoz de los testigos comerciales para el altiplano. En peso de 100 semillas de Vaina Blanca, es similar a ICTA Texel. La accesión Guate-560, es superior en peso de 100 semillas (28.4 g) a todos los testigos comerciales de ICTA, es más tardío en su floración (60 días), pero en días a cosecha es precoz (95 días). La accesión La Estancia-89, presenta precocidad similar al testigo ICTA Texel, y presenta un peso de 100 semillas superior (28.4 g) a los testigos comerciales. Rabinal-118, tiene un peso de 100 semillas superior (31 g) a los testigos comerciales, en días a floración es tardío (48 días) en comparación a los

testigos, pero en días a cosecha es precoz (101 días). La accesión Guate-542, también tiene un peso de 100 semillas superior (33.4 g) a los testigos comerciales del ICTA, pero es tardío a floración (68 días), aunque según los registros, la cosecha se hace a los 93 días. Guate-546, con un peso de 100 semillas superior (29.4 g) a los testigos comerciales tiene 62 días a floración y 95 días a cosecha muy similares a Guate-542, esto significa que estas dos accesiones son precoces para la cosecha en comparación a los testigos del ICTA. Por último, la accesión Guate-167 tiene un peso de 100 semillas superior (27.2 g) al testigo ICTA Texel, pero es similar en precocidad para floración (40 días) y cosecha (70 días).

Tabla 2

Líneas diferenciales, código binario, genes de resistencia, acervo genético, cromosomas, de los cultivares utilizados para caracterizar las razas de Colletotrichum lindemuthianum

Líneas diferenciales	Código binario*	Genes de resistencia	Acervo genético**	Cromosoma
Michelite	1	<i>Co-11</i>	MA	Pv03
Michigan Dark Red Kidney	2	<i>Co-1</i>	A	Pv01
Perry Marrow	4	<i>Co-1³</i>	A	Pv01
Cornell 49-242	8	<i>Co-2</i>	MA	Pv11
Widusa	16	<i>Co-1⁵</i>	A	Pv01
Kaboon	32	<i>Co-1²</i>	A	Pv01
Mexico 222	64	<i>Co-3</i>	MA	Pv04
PI 207262	128	<i>Co-3³, Co-4³</i>	MA	Pv04, 08
TO	256	<i>Co-4</i>	MA	Pv08
TU	512	<i>Co-5</i>	MA	Pv07
AB 136	1024	<i>Co-6, co-8</i>	MA	Pv07, ND
G2333	2048	<i>Co-4², Co-3⁵, Co-5²</i>	MA	Pv04,08, 07

Nota. *Código binario: La designación de la raza es el resultado de la adición del valor binario de cada diferencial susceptible. ** MA: Mesoamericano; A: Andino. ND: No disponible.

Tabla 3

Genotipos resistentes (escala 1) del germoplasma de frijol arbustivo de Guatemala a las razas 585 y 3981 de C. lindemuthianum

Orden	Entrada	LS Mean Raza 585	LS Mean Raza 3981	Color de grano
81	Guate-547	1	1	Negro
89	Guate-560	1	1	Negro
154	Guate-1339	1	1	Negro
163	Vaina Blanca	1	1	Negro
197	Tac Tic-110	1	1	Negro
209	Kaka Kinac	1	1	Rojo
83	Guate-550	1	1	Negro
136	Guate-681	1	1	Negro
190	La Estancia-89	1	1	Negro
202	Rabinal-118	1	1	Negro
78	Guate-542	1	1	Negro

Discusión

Determinación de fuentes de resistencia del germoplasma arbustivo

La raza 585 es la más frecuente en el altiplano de Guatemala y es virulenta a los genes de resistencia *Co-2*, *Co-3*, *Co-5*, y *Co-11*. La raza 3981 es la más virulenta reportada en Guatemala, a los genes de resistencia *Co-13*, *Co-2*, *Co-3^s*, *Co-3⁵*, *Co-4*, *Co-4²*, *Co-Co-4³*, *Co-5*, *Co-6*, *co-8*, *Co-11*, supera casi a todos los genes de resistencia del acervo genético Mesoamericano conocido en las diferenciales estándar (Maldonado-Mota, 2017). Es importante señalar que esta raza es virulenta a la diferencial Perry Marrow, la cual contiene *Co-1³* un gen del acervo genético Andino (Melotto & Kelly, 2000), y también fue virulenta a G2333 una diferencial estándar de antracnosis que es muy utilizada para brindar una amplia resistencia a razas de *C. lindemuthianum* de origen mesoamericano (Pastor-Corrales et al., 1994). La raza 3981 también fue virulenta a Jalo Listras Pretas (*Co-13*), Corinthiano (*Co-15*), Paloma (*Co-Pa*), Amendoim Cavallo (*Co-AC*) y Perla

(*Co-Pe*) (Maldonado-Mota, 2017). Es de mencionar que la raza 3981 de *C. lindemuthianum* es menos virulenta con la diferencial México 222 (Mexique 1), la cual contiene *Co-3*.

El germoplasma de frijol arbustivo se ha mantenido almacenado en la estación experimental del ICTA, en el Centro de Investigación del Altiplano Central (CIALC), ubicado en La Alameda, Chimaltenango, pero sin haber sido evaluado con alguna raza de *C. lindemuthianum* de una forma sistematizada, para poder determinar potenciales fuentes de resistencia. Después de haber caracterizado la resistencia de los genotipos se puede deducir que, debido a la reacción de las diferenciales estándar de antracnosis, los únicos genes disponibles para la resistencia de la raza 3981 del patógeno, son genes de origen Andino, que contengan *Co-1*, *Co-1²*, *Co-1⁴*, *Co-1⁵*, *Co-12*, *Co-14*, y *Co-18* (Alzate-Marin et al., 2003; Balardin & Kelly, 1998; Freyre et al., 1998; Gonçalves-Vidigal et al., 2003; Melotto & Kelly, 2000; Mendoza et al., 2001; Schwartz et al., 1982; Vallejo et al., 2003).

Las líneas que presentan resistencia serán evaluadas posteriormente para poder determinar el locus que esté involucrado, lo anterior, con la ayuda de

Tabla 4

Características de líneas resistentes del germoplasma de frijol arbustivo de Guatemala y líneas comerciales de ICTA

Orden	Entrada	Severidad Raza 585 ³	Severidad Raza 3981	Color de Grano	DAF ¹	DAC ²	Habito de crecimiento	Peso 100 granos (g)
81	Guate-547	1	1	Negro	63	95	II	24.6
89	Guate-560	1	1	Negro	60	95	I	28.4
154	Guate-1339	1.11	1	Negro	56	128	II	35.4
163	Vaina Blanca	1	1	Negro	41	95	-	27.2
197	Tac Tic-110	1.39	1	Negro	38	100	III	20.2
209	Kaka Kinac	1.28	1	Rojo	-	-	-	22.0
83	Guate-550	1.25	1.1	Negro	50	93	I	27.4
53	Guate-421	1.83	1.21	Negro	59	93	II	20.7
136	Guate-681	1	1.21	Negro	50	128	I	26.0
200	Salamá-116	2.33	1.21	Rojo	48	98	II	27.6
190	La Estancia-89	1	1.22	Negro	46	101	I	28.4
202	Rabinal-118	1	1.42	Negro	48	98	II	31.0
78	Guate-542	1	1.46	Negro	68	93	I	33.4
23	Guate-161	1	2.66	Negro	78	160	I	28.0
90	Guate-561	1.11	2.67	Negro	60	95	I	25.0
80	Guate-546	2.39	2.93	Negro	62	95	II	29.4
24	Guate-167	1	2.97	Rojo	40	70	I	27.2
-	ICTA Altense	9	9	Negro	50	120	II	26.3
-	ICTA Hunapú	9	9	Negro	50	120	II	28.2
-	ICTA Texel	9	9	Negro	40	100	III	27.1
-	ICTA Superchiva	9	9	Negro	45	120	II	22.4

Nota. ¹DAF = Días a floración; ²DAC = Días a cosecha; ³La severidad de las razas de *C. lindemuthianum* está en la escala 1-9 donde 1 es completamente resistente y 9 completamente susceptible.

marcadores moleculares ligados a genes de resistencia reportados (Kelly & Vallejo, 2004). Los marcadores moleculares pueden ser utilizados para realizar un tamizado de los genotipos que mostraron resistencia, para determinar la existencia de un locus *Co* reportado con anterioridad o un posible locus que no haya sido re-

portado. En Pv01 se han reportado regiones genómicas que están involucradas en la resistencia de patógenos, éstas son útiles para determinar la existencia de genes *Co* de origen Andino (Gepts, 1988; Kelly & Vallejo, 2004), mientras que en los demás cromosomas se ha reportado la existencia de genes *Co* de origen Meso-

americano (Kelly & Vallejo, 2004). El germoplasma evaluado en este estudio proviene de frijoles arbustivos de origen Mesoamericano y es posible que la diversidad en estos genotipos tenga genes existentes en Pv01 que no han sido estudiados, o que existan genotipos que hayan sido introducidos con anterioridad y sean de origen Andino (Beebe et al., 2000; Singh et al., 1991). También es probable que exista un nuevo locus involucrado en la resistencia que aún no ha sido reportado. En virtud de que el centro de origen del frijol es Mesoamérica, es posible que en este germoplasma existan genotipos a nivel nacional con regiones conservadas del acervo genético Andino que ofrezcan resistencia a patógenos en la región del cromosoma Pv01. O bien, la coevolución entre el hospedero y el patógeno permitió que la planta fijara genes de resistencia. Esta investigación demuestra que el germoplasma de frijol arbustivo de Guatemala se puede explotar para encontrar resistencia contra *C. lindemuthianum*. Por lo tanto, se recomienda que el germoplasma sea evaluado con otros factores bióticos y abióticos que afectan la producción del cultivo. También es recomendable que se realice un estudio para determinar la variabilidad genética de este germoplasma.

Identificación de parentales con resistencia a antracnosis

Las líneas que presentaron una amplia resistencia, color de grano negro opaco y con semilla de tamaño aceptable, fueron seleccionadas y podrían utilizarse en los bloques de cruzamiento de frijol del ICTA. En la Tabla 4 se observa que hay 9 genotipos de frijol arbustivo de grano negro con valores de 1 o cercano (resistente), y dos de color rojo con el mismo valor de resistencia. Los otros genotipos con valor por encima de dos se considera que siguen siendo resistentes.

En la actualidad, para el altiplano de Guatemala existen cuatro variedades comerciales de frijol arbustivo (ICTA Hunapú, ICTA Texel, ICTA Superchiva, ICTA Altense) y ninguna de ellas es resistente a las dos razas del patógeno utilizadas en este estudio.

Es recomendable evaluar en campo las accesiones identificadas como posibles parentales, para poder corroborar los datos anteriormente mencionados, también los datos de arquitectura de planta y rendimiento ($\text{kg}\cdot\text{ha}^{-1}$) previo a ser utilizados en los bloques de cruas.

Una de las fuentes de resistencia utilizadas en bloques de cruzamientos en el ICTA, ha sido la dife-

rencial estándar de antracnosis G2333, que contiene los genes *Co-4²*, *Co-5²* y *Co-3⁵*, también conocida como Colorado de Teopisca, procedente de Chiapas, México, es una planta de hábito de crecimiento tipo IV (frijol de enredo), con semilla de color rojo brillante y tamaño pequeño (Pastor-Corrales et al., 1994). Sin embargo, al utilizar un genotipo de frijol voluble (tipo IV) y un frijol arbustivo (tipo II), en un bloque de cruas, se presentan ciertos inconvenientes, la sincronía floral es un problema, el frijol tipo IV tiene una floración más tardía en comparación a un frijol con hábito de crecimiento tipo II (White & Singh, 1991). Sin embargo, en las nuevas fuentes de resistencia encontradas en este estudio, la floración es similar, entonces esto evita problemas con la sincronía floral de los materiales a cruzar. Otra ventaja de las accesiones seleccionadas es que presentan grano de color negro opaco, el color negro en la semilla de frijol está definido por el gen *P* mientras que el gen *V* en presencia del gen *P* determina el color morado de la flor, por lo tanto, un cruzamiento entre plantas con granos de color negro provenientes de flores moradas únicamente segregará semillas de color negro. El brillo de la semilla está definido por el gen *Asp* si este gen se encuentra en forma homocigota recesiva la semilla será opaca. (Beninger et al., 2000; McClean et al., 2002) Esto significa que habrá más posibilidades de obtener genotipos con resistencia y con grano que tenga características de interés. Por lo tanto, la línea G2333 podría seguir utilizándose para realizar cruzamientos con genotipos de frijol tipo IV (enredo) y utilizar las nuevas fuentes de resistencia para cruzamiento de genotipos arbustivos tipo II. Así mismo, se recomienda no utilizar solo una fuente de resistencia contra el agente causal de antracnosis, para evitar la pérdida de resistencia a través del tiempo.

Se recomienda realizar más evaluaciones con otras razas del patógeno *C. lindemuthianum* en los genotipos resistentes con valor 1 según la escala visual de severidad, para determinar la amplitud de la resistencia, asimismo empezar estudios para identificar el gen que confiere la resistencia y utilizar las plantas resistentes en cruas útiles para el mejoramiento del frijol común en Guatemala. Los resultados obtenidos en este estudio, nos permite establecer que el germoplasma de frijol arbustivo del altiplano de Guatemala es una potencial fuente de resistencia contra la virulencia de las dos razas del patógeno evaluadas. Se sugiere usar poblaciones de líneas endogámicas recombinadas o F2 y utilizar selección asistida por marcadores moleculares (SAM), para la determinación del locus involucrado en la resistencia de los genotipos. También es necesario

realizar la secuenciación del germoplasma de frijol arbustivo del altiplano de Guatemala para determinar regiones genómicas asociadas a la resistencia de patógenos. Las líneas de frijol resistentes a las dos razas de *C. lindemuthianum* seleccionadas en esta investigación, pueden ser utilizadas para hacer introgresión de resistencia en líneas de interés, no solo del programa de mejoramiento de frijol común de Guatemala, sino en otros programas de mejoramiento a nivel mundial.

Agradecimientos

Esta investigación fue cofinanciada por Digi-Usac 2019, proyecto: 4.8.63.4.46. Agradecemos la colaboración de las siguientes personas: Ángela Miranda, José Carlo Figueroa, Daniel Coc, Tomás Yancos, Roberto Carlos Argueta.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: CMM, MGTP

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: CMM

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: CMM

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: MGTP

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: JCVM

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través <https://doi.org/10.36829/63CTS.v10i1.1003>

Referencias








- Akibode, C. S., & Maredia M. K. (2012, October 12). *Global and regional trends in production, trade and consumption of food legume crops* (Staff Paper No. 2012-10). Michigan State University, Department of Agricultural, Food and Resource Economics. <https://doi.org/10.22004/ag.econ.136293>
- Alzate-Marin, A. L., Costa, M. R., Arruda, K. M., De Barros, E. G., & Moreira, M. A. (2003). Characterization of the anthracnose resistance gene present in Ouro Negro (Honduras 35) common bean cultivar. *Euphytica*, *133*(2), 165-169. <https://doi.org/10.1023/A:1025551006444>
- Assefa, T., Mahama, A. A., Brown, A. V., Cannon, E. K., Rubyogo, J. C., Rao, I. M., Blair, M. W. & Cannon, S. B. (2019). A review of breeding objectives, genomic resources, and marker-assisted methods in common bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Molecular Breeding*, *39*(2), 20. <https://doi.org/10.1007/s11032-018-0920-0>
- Balardin, R. S., & Kelly, J. D. (1998). Interaction between *Colletotrichum lindemuthianum* races and gene pool diversity in *Phaseolus vulgaris*. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, *123*(6), 1038-1047. <https://doi.org/10.21273/JASHS.123.6.1038>
- Bastidas, O. (2017). *Cell counting with Neubauer Chamber basic hemocytometer usage* (Technical note). <https://mural.uv.es/basgaros/Cell-counting-Neubauer-chamber.pdf>
- Beebe, S., Skroch, P. W., Tohme, J., Duque, M. C., Pedraza, F., & Nienhuis, J. (2000). Structure of genetic diversity among common bean landraces of Middle American origin based on correspondence analysis of RAPD. *Crop Science*, *40*(1), 264-273. <https://doi.org/10.2135/cropsci2000.401264x>
- Beninger, C. W., Hosfield, G. L., Bassett, M. J., & Owens, S. (2000). Chemical and morphological expression of the B and Asp seedcoat genes in *Phaseolus vulgaris*. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, *125*(1), 52-58. <https://doi.org/10.21273/JASHS.125.1.52>
- Broughton, W. J., Hernandez, G., Blair, M., Beebe, S., Gepts, P., & Vanderleyden, J. (2003). Beans (*Phaseolus spp.*) – model food legumes. *Plant and Soil*, *252*(1), 55-128. <https://doi.org/10.1023/A:1024146710611>
- Castellanos, G., Jara, C., & Mosquera, G. (2016). *Bean pathogens: Practical guide for lab and greenhouse work* (2a. ed.). Centro Internacional de Agricultura Tropical.
- Cojulún, R. (1976). *Libro de campo evaluación de germoplasma de frijol arbustivo y voluble*. Instituto de Ciencia y Tecnología Agrícolas.
- Fernández, O., Fernando, O., Gepts, P. L., López Genes M., & Arregocés, O. (1986). *Stages of*

- development of the common bean plant*. Centro Internacional de Agricultura Tropical.
- Ferreira, J. J., Campa, A., & Kelly, J. D. (2013). Organization of genes conferring resistance to anthracnose in common bean. En R. Varshney & R. Tuberosa (Eds.), *Translational Genomics for Crop Breeding, Vol I: biotic stress* (pp.151-181). Wiley-Blackwell.
- Freyre, R., Skroch, P. W., Geffroy, V., Adam-Blondon, A. F., Shirmohamadali, A., Johnson, W. C., Llaca, V., Nodari, R. O., Pereira, P. A., Tsai, S.-M., Tohme, J., Dron, M., Nienhuis, J., Vallejos, C. E. & Gepts, P. (1998). Towards an integrated linkage map of common bean. 4. Development of a core linkage map and alignment of RFLP maps. *Theoretical and Applied Genetics*, 97(5-6), 847-856. <https://doi.org/10.1007/s001220050964>
- Gepts, P. (1988). A Middle American and an Andean common bean gene pool. En *Genetic resources of Phaseolus beans* (pp. 375-390). Springer Dordrecht. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-2786-5>
- González, A. M., Yuste-Lisbona, F. J., Rodiño, A. P., De Ron, A. M., Capel, C., García-Alcázar, M., Lozano, R., & Santalla, M. (2015). Uncovering the genetic architecture of *Colletotrichum lindemuthianum* resistance through QTL mapping and epistatic interaction analysis in common bean. *Frontiers in Plant Science*, 6, 141. <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00141>
- Gonçalves-Vidigal, M. C., Vallejo, V., & Kelly, J. D. (2003). *Charaterization of the anthracnose resistance in the differential cultivar Widusa*. En Bean Improvement. Cooperative (No. 46).
- Gragnotati, M., & Marini, A. (2003). *Malnutrition and poverty in Guatemala* (Vol. 2967). World Bank Publications.
- Kelly, J. D., & Vallejo, V. A. (2004). A comprehensive review of the major genes conditioning resistance to anthracnose in common bean. *HortScience*, 39(6), 1196-1207. <https://doi.org/10.21273/HORTSCI.39.6.1196>
- Legume Innovation Lab. 2014. *Report Feed the Future Innovation Lab for Collaborative Research on Grain Legumes: Fiscal Year 2014 Report*. United States Agency for International Development. http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00KR44.pdf
- Maldonado Mota, C. R. (2017). *Identification of new sources of resistance to anthracnose in climbing bean germplasm from Guatemala* [Tesis de maestría, North Dakota State University]. <https://hdl.handle.net/10365/28547>
- Markell, S., Wunsh, M., & del Rio, L. (2012). *Anthracnose of dry beans*. NDSU Extension Service. North Dakota Agricultural Experiment Station.
- McClellan, P. E., Lee, R. K., Otto, C., Gepts, P., & Bassett, M. J. (2002). Molecular and phenotypic mapping of genes controlling seed coat pattern and color in common bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Journal of Heredity*, 93(2), 148-152. <https://doi.org/10.1093/jhered/93.2.148>
- Melotto, M., & Kelly, J. D. (2000). An allelic series at the *Co-1* locus conditioning resistance to anthracnose in common bean of Andean origin. *Euphytica*, 116(2), 143-149. <https://doi.org/10.1023/A:1004005001049>
- Mendoza, A., Hernández, F., Hernández, S., Ruíz, D., de la Vega, O. M., Mora, G., Acosta, J., & Simpson, J. (2001). Identification of *Co-1* anthracnose resistance and linked molecular markers in common bean line A193. *Plant Disease*, 85(3), 252-255. <https://doi.org/10.1094/PDIS.2001.85.3.252>
- Osorno, J. M. (2015). *Genetic improvement of Middle-American climbing beans in Guatemala* (SO1. A1). Feed the Future, Legume Innovation Lab. https://www.canr.msu.edu/legumelab/uploads/files/SO1.A1-FY2015_Annual_Technical_Progress_Report_Leg_Innovation_Lab.pdf
- Pastor-Corrales, M. A. (1991). Estandarización de variedades diferenciales y de designación de razas de *Colletotrichum lindemuthianum*. *Phytopathology*, 81(6), 694.
- Pastor-Corrales, M. A. (1996). Traditional and molecular confirmation of the coevolution of beans and pathogens in Latin America. *Bean Improvement Cooperative*, 39, 46-47.
- Pastor-Corrales, M. A., Erazo, O. A., Estrada, E. I., & Singh S. P. (1994). Inheritance of anthracnose resistance in common bean accession G 2333. *Plant*

- Disease*, 78(10), 959-961. <https://doi.org/10.1094/PD-78-0959>
- Pastor-Corrales, M. A., Otoyá, M. M., & Maya, M. M. (1993). Diversidad de la virulencia de *Colletotrichum lindemuthianum* en Mesoamérica y la Región Andina. *Fitopatología*, 17(1-2), 31-38.
- Schwartz, H. F., Corrales, M. P., & Singh, S. P. (1982). New sources of resistance to anthracnose and angular leaf spot of beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Euphytica*, 31(3), 741-754. <https://doi.org/10.1007/BF00039213>
- Singh, S. P., Gepts, P., & Debouck, D. G. (1991). Races of common bean (*Phaseolus vulgaris*, Fabaceae). *Economic Botany*, 45(3), 379-396. <https://doi.org/10.1007/BF02887079>
- van Schoonhoven, A., & Pastor-Corrales, M. A. (1987). *Standard system for the evaluation of bean germplasm*. Centro Internacional de Agricultura Tropical.
- Vallejo, V. A., Awale, H. E., & Kelly, J. D. (2003). Characterization of the anthracnose resistance in the Andean bean cultivar Jalo EEP558. *Bean Improvement Cooperative*, 44, 179-180.
- White, J. W., & Singh, S. P. (1991). Sources and inheritance of earliness in tropically adapted indeterminate common bean. *Euphytica*, 55(1), 15-19. <https://doi.org/10.1007/BF00022554>
- Zuiderveen, G. H. (2015). *The genetics of anthracnose resistance in common bean*. Michigan State University [Tesis de maestría, Michigan State University]. MSU Libraries Digital Repository. <https://d.lib.msu.edu/etd/3637>

Evaluación sensorial de *Pleurotus ostreatus* y *Lentinula edodes* transformados en harina para pastas en la región de Santiago Sacatepéquez

Sensory evaluation of Pleurotus ostreatus y Lentinula edodes transformed into flour for pastas in Santiago Sacatepequez

Karla R. Cordon-Arrivillaga ¹, Sandra B. Morales-Pérez ¹, Cecilia Liska ¹, Ruth de León-Chocoj², Maria A. Urizar-Marroquín ³, Mónica A. Corado-Ortega ³, William Fagiani ⁴, Eileen Fabián-Rivera ⁵

¹UNISAN, Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

²Planta Productora de Hongos Comestibles Guatemala, S.A., Santiago Sacatepéquez, Guatemala.

³Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁴Área de investigación, desarrollo tecnológico e innovación, Escuela de Ingeniería Química (INDETEIQ), Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁵Centro de Estudios en Sensoriopatías, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas (CESSIAM)

*Autor al que se dirige la correspondencia: cordon.karla@usac.edu.gt

Recibido: 23 de febrero 2021 / Revisión: 12 de mayo 2023 / Aceptado: 07 de junio 2023

Resumen

En Guatemala, la pobreza y desnutrición son problemáticas recurrentes que dificultan alcanzar la seguridad alimentaria. Con el objetivo de promover el consumo de hongos comestibles como opción nutritiva para las comunidades más vulnerables, se evaluó la aceptabilidad de los atributos de sabor, olor y textura de las formulaciones de harinas para pasta de los cuerpos fructíferos de *Pleurotus ostreatus* y *Lentinula edodes* en la población adulta de Sacatepéquez. Los hongos se deshidrataron y pulverizaron, formando una harina para pasta con proporciones de harina de trigo: harina de hongo 90:10, 80:20, 70:30 y 50:50. Para la prueba de aceptabilidad por escala hedónica se realizó un análisis de varianza con su respectiva prueba no paramétrica de Friedman con un nivel de significancia del 5% ($\alpha = .05$) para cada uno de los atributos evaluados. Se obtuvo que las formulaciones más aceptadas y preferidas por los jueces para la mezcla de harina de trigo y *P. ostreatus* fueron las 90:10 y 80:20, con puntuación para escala hedónica media (DE) de 4.19 (1.41) y 3.97 (1.54) para sabor, 3.90 (0.97) y 4.16 (1.09) para textura, 3.81 (1.04) y 3.94 (1.10) para olor, respectivamente, existiendo significancia en el atributo de sabor. En el caso de la prueba de aceptabilidad de todas las formulaciones de harina de trigo y *L. edodes* los atributos fueron aceptables, encontrándose la media (DE) arriba de 3.45 (1.41) el atributo de sabor, de 3.66 (1.51) el atributo de textura y de 3.59 (1.31) el atributo de olor; sin significancia.

Palabras clave: Escala hedónica, hongo ostra, shiitake, harinas compuestas, panel de consumidores

Abstract

In Guatemala, poverty and malnutrition are recurring problems that make it difficult to achieve food security. With the objective of promoting the consumption of edible mushrooms as a nutritional option for the most vulnerable communities, the acceptability of the flavor, smell and texture attributes of the flour formulations for pasta of the fruiting bodies of *Pleurotus ostreatus* and *Lentinula edodes* in the adult population of Sacatepéquez. The mushrooms were dehydrated and pulverized, forming a pasta flour with proportions of wheat flour: mushroom flour 90:10, 80:20, 70:30 and 50:50. For the acceptability test by hedonic scale, a variance analysis was performed with its respective non-parametric Friedman test with a significance level of 5% ($\alpha = .05$) for each of the evaluated attributes. It was found that the formulations most accepted and preferred by the judges for the mixture of wheat flour and *P. ostreatus* were 90:10 and 80:20, with a mean hedonic scale score (SD) of 4.19 (1.41) and 3.97 (1.54) for flavor, 3.90 (0.97) and 4.16 (1.09) for texture, 3.81 (1.04) and 3.94 (1.10) for odor, respectively, with significance in the flavor attribute. In the case of the acceptability test of all the formulations of wheat flour and *L. edodes*, the attributes were acceptable, with the mean (SD) being above 3.45 (1.41) for the flavor attribute, and 3.66 (1.51) for the quality attribute. texture and 3.59 (1.31) the odor attribute; without importance.

Keywords: Hedonic scale, oyster mushroom, shiitake, composite flours, consumer panel



Introducción

Los hongos comestibles han adquirido un alto valor para la población debido a su diversidad y propiedades únicas. Este estudio se centró en el uso de la harina de *Pleurotus ostreatus* (Jacq.L Fr.) Kumm y la harina de *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler, ya que son dos especies populares en el mercado mundial, con un alto contenido de nutrientes que pueden enriquecer alimentos de consumo habitual como la harina de trigo. Además, estos hongos ofrecen múltiples beneficios para la salud humana (Pineda Insuas et al., 2015; Roncero Ramos, 2015). Según Sánchez & Royse (2017), la producción anual mundial de hongos comestibles cultivados es aproximadamente de 34 millones de toneladas. China es el mayor productor y exportador, cubriendo el 80% del mercado mundial, mientras que Estados Unidos y América representan aproximadamente el 10% de la producción global. Las especies pertenecientes al género *Pleurotus*, especialmente *P. ostreatus*, también conocido como hongo ostra, representan el 27% de la producción mundial anual de hongos, equivalente a más de 6 millones de toneladas. En el caso de *L. edodes*, conocido comúnmente como shiitake, representa el 17% de la producción total de hongos (Mleczek et al., 2020), además es considerado el hongo líder cultivado a nivel mundial, y Japón es su mayor productor (Cano-Estrada & Romero-Bautista, 2016; Hajdú et al., 2022).

En Guatemala, existe una gran diversidad de hongos comestibles silvestres. Hasta 2001, se habían reportado alrededor de 60 especies, la mayoría de ellas documentadas en los mercados de las cabeceras departamentales y en algunos municipios como San Juan Sacatepéquez, Chipotón, Sumpango Sacatepéquez, Todos Santos Cuchumatán, San Mateo Ixtatán, Huehuetenango, Tecpán, Guatemala y Chimaltenango (Bran et al., 2003). El cultivo de hongos comestibles comenzó en 1955 con la producción de *Agaricus bisporus* (champiñón), y en 1983 se inició el cultivo de *P. ostreatus* a nivel de laboratorio (de León-Chocooj et al., 1988). En el país, las especies de hongos comestibles cultivadas a escala comercial son *A. bisporus*, *A. bitorquis*, *P. ostreatus*, *P. eryngii* y *L. edodes* (R. de León, comunicación personal 2020). Estas especies son importantes para la industria de alimentos y tienen grandes perspectivas, ya que algunas de ellas se pueden cultivar en pulpa de café, un desecho agrícola que se genera en grandes cantidades en Guatemala (Sommerkamp & Guzman, 1990).

El consumo de hongos comestibles ha prevalecido en la dieta humana debido a su sabor, textura y aroma característicos. En los últimos años, el interés por estos hongos ha aumentado debido a su composición nutricional, especialmente su aporte de proteínas que contienen los nueve aminoácidos esenciales, lo que los hace atractivos (Cano-Estrada & Romero-Bautista, 2016; García Rincón et al., 2014; Martínez-Flores et al., 2009; Rivera et al., 2017). Además, algunos hongos comestibles tienen propiedades medicinales, lo que impulsa su desarrollo en el mercado (Belloso et al., 2015; Martínez-Carrera et al., 2007). *P. ostreatus* es un hongo con una composición nutricional que incluye aminoácidos, vitaminas y minerales como leucina, isoleucina, valina, triptófano, lisina, treonina, fenilalanina, metionina, histidina, arginina, tiamina, niacina, riboflavina, ácido ascórbico, calcio, fósforo, potasio, hierro y sodio, y bajo contenido de grasa (Pineda Insuas et al., 2015). Por otro lado, *L. edodes* es un hongo con alto contenido de fibra, bajo contenido calórico y una cantidad elevada de proteínas, vitaminas del grupo B y minerales como hierro, zinc y magnesio (Roncero Ramos, 2015). Además, se considera un hongo medicinal en China y Japón debido a sus propiedades antioxidantes, antitumorales y antimicrobianas (Melgarejo, 2015; Nieto-Ramírez et al., 2012). El hongo ostra, debido a su concentración de ácidos grasos insaturados (omega) y diversos compuestos bioactivos, también puede ayudar a reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en humanos (Benavides Calvache et al., 2015).

En Guatemala el consumo de estos hongos está estrechamente relacionado con las tradiciones culturales y sociales de los pueblos mayas, que se transmiten de generación en generación, hasta la actualidad. En las regiones de Sacatepéquez, los hongos comestibles se preparan de diversas formas, como el pulique, asados con sal, el cherebán, el chirmol y el caldo (Morales et al., 2002). Estos hongos pueden aprovecharse para el desarrollo de productos alimenticios debido a sus múltiples propiedades, lo que fomenta su consumo, contribuye significativamente a la seguridad alimentaria y brinda alternativas para mejorar las condiciones de vida de la población vulnerable del país (Cruz et al., 2010; Jaramillo et al., 2011).

Es por lo anterior que, se busca promover el consumo de hongos comestibles mediante el desarrollo de harinas para pastas, uno de los productos básicos en la dieta familiar (Astaiza et al., 2010). Actualmente, la harina de trigo es ampliamente utilizada en la elabo-

ración de pastas, pero su contenido nutricional puede mejorarse mediante la sustitución parcial de la harina de trigo con harina de hongos, como han demostrado otros estudios que analizan la composición proximal y evalúan la aceptabilidad sensorial de pastas con sustitución parcial de la harina de trigo por hongos comestibles (Jamangapé et al., 2019; dos Reis Correia et al., 2017; Nordiana et al., 2019;). Los cuerpos fructíferos de estas especies de hongos son fáciles de cultivar y no requieren una infraestructura altamente especializada. Para las comunidades de bajos recursos, el cultivo de estos hongos puede convertirse en una buena opción para el consumo propio, ya que son una fuente muy rica de proteína no animal y son muy versátiles en su forma de preparación.

El impacto esperado de este estudio es contribuir a mejorar la situación de seguridad alimentaria y nutricional del país mediante el desarrollo de alternativas de productos alimenticios que fomenten el consumo de hongos comestibles en la población guatemalteca debido a su composición nutricional y su aporte de proteínas. Para lograr esto, se desarrollaron ocho formulaciones de mezcla de harina de trigo y harina de hongos en diferentes proporciones, para promover su consumo y el objetivo de la investigación fue evaluar la aceptabilidad de los atributos de sabor, olor y textura de las formulaciones de harinas de pasta producto de la transformación de los cuerpos fructíferos de *P. ostreatus* y *L. edodes* en la población adulta de la región de Sacatepéquez, el estudio fue aplicativo con elementos exploratorios, experimentales y explicativos, se estableció el procedimiento más adecuado para transformar los hongos comestibles. Es importante seguir desarrollando investigaciones en tecnología e innovación alimentaria para el mercado de los hongos comestibles, como *P. ostreatus* y *L. edodes*, y evaluar la aceptabilidad y preferencia de las características sensoriales para medir las percepciones de los consumidores, como han hecho otros autores al desarrollar nuevos productos en el mercado de los hongos comestibles (Canale Guerrero & López Rivera, 2018; Guiné et al., 2019; Jaramillo et al., 2011;).

Materiales y Métodos

El enfoque de la investigación fue cuantitativo con un alcance de carácter aplicativo, que conllevó varios elementos de exploración, experimentación y explicación.

Determinación de la unidad de análisis

La unidad de análisis para la transformación de setas en harinas para pastas estuvo constituida por los cuerpos fructíferos de *P. ostreatus* y *L. edodes* con una edad de madurez de 6 a 10 días, con un diámetro del sombrero aproximado de 2 cm.

La cepa de *P. ostreatus* fue donada en 1992 a la Planta Productora de Hongos Comestibles de Guatemala, por el Dr. Joseph Poppe, investigador de la Facultad de Agronomía de la Universidad de Gent, Bélgica. En el caso de la cepa de *L. edodes* fue adquirida en 2015 a la empresa Mycelia, proveniente de Bélgica. Ambas cepas son comerciales y son cultivadas desde que se adquirieron en el cepario de la planta, y están registradas como PB y LEB, respectivamente.

La cantidad de muestra que se utilizó fue de 50 kg de cuerpos fructíferos frescos para cada especie y fue obtenida de la Planta Productora de Hongos Comestibles de Guatemala, S.A. ubicada en Santiago Sacatepéquez.

Selección de jueces para análisis sensorial

Se definió la muestra para la evaluación sensorial con base en un panel interno de consumidores y una prueba piloto como plantea Ruiz Vásquez y Soriano Colchado (2014), Ellis (1961), Ureña Peralta y colaboradores (1999), Rosenthal (1999), Velásquez y colaboradores (2014) y Caipo y colaboradores (2015), la cual estuvo constituida por 31 panelistas para la evaluación sensorial de las preparaciones de hongo ostra y 29 para las preparaciones de shiitake pertenecientes a la organización y consumidores habituales de este tipo de setas de la población de Sacatepéquez. Los panelistas fueron divididos en tres grupos cada uno, los cuales se citaron en horas diferentes para evitar aglomeraciones y asegurar el distanciamiento social, guardando la salud de cada uno de los jueces. La muestra fue definida según los criterios de inclusión y exclusión de los jueces que participaron de forma voluntaria en el panel interno por medio de la firma de un consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: Edad entre 18 - 45 años, gusto por la pasta, pertenecientes a la organización, compradores habituales de los hongos comestibles, consumidores habituales de los hongos comestibles, jueces no entrenados. Los criterios de exclusión utilizados para la selección fueron: intolerantes al gluten, jueces especializados y alérgicos a alguno de los hongos comestibles del estudio.

El tipo de muestreo fue probabilístico para la unidad de análisis empleada para el desarrollo de las ocho formulaciones, cumpliendo con los criterios de calidad especificados con anterioridad. Para la selección de panelistas que participaron en las pruebas de aceptabilidad, con base en un panel interno de consumidores, el muestreo fue no probabilístico.

Preparación de las formulaciones

El diseño de la evaluación sensorial fue el diseño de bloques aleatorios completos, donde cada juez es un bloque y cada preparación de las formulaciones de los hongos en el estudio (*P. ostreatus* y *L. edodes*), fue un tratamiento. La preparación de las formulaciones de la mezcla de harinas y de las muestras para el análisis sensorial se llevó a cabo con método estandarizado de la receta para asegurar que los jueces recibieran el mismo tipo de muestra. Las formulaciones de harina se realizaron en cumplimiento de los requisitos del RTCA.67.01.15:07 y el RTCA 67.04.50:08 con relación a criterios microbiológicos y fisicoquímicos relacionados con humedad y tamaño de la partícula. Las formulaciones evaluadas se presentan en la Tabla 1.

Siendo que la proporción 90:10 fue 90% harina de trigo y 10% harina del respectivo hongo comestible, y así para cada uno de los casos en las distintas formulaciones.

Evaluación sensorial

Se llevó a cabo en dos sesiones, una sesión para evaluar los atributos de color, sabor y textura de las cuatro pastas elaboradas con la mezcla de harina de trigo y harina de hongo *P. ostreatus* y la otra sesión para evaluar los mismos atributos para las cuatro pastas elaboradas con la mezcla de harina de trigo y harina de *L. edodes*. Se contó con la participación de 31 panelistas para la evaluación sensorial de las preparaciones de hongo *P. ostreatus* y 29 para las preparaciones de *L. edodes* pertenecientes a la organización y consumidores habituales de este tipo de setas, originarios de Sacatepéquez. Según Ruiz Vásquez y Soriano Colchado (2014) para las pruebas de aceptabilidad se utilizan escalas hedónicas categorizadas validadas, que pueden tener diferente número de categorías, que van desde “me gusta muchísimo” - “no me gusta ni me disgusta” - “me disgusta muchísimo”. Por lo que para este estudio se utilizó una escala hedónica de 5 categorías que brindó una respuesta de tipo ordinal.

Análisis de datos

Los datos derivados de la evaluación sensorial fueron procesados en Jamovi versión 2.3.21.0. Para la prueba de aceptabilidad por escala hedónica se realizó una prueba de análisis de varianza con su respectiva

Tabla 1

Formulaciones evaluadas por medio de análisis sensorial

Tipo de mezcla/ No. Mezcla	Código Mezcla	Formulación <i>P. ostreatus</i> (FO)	Tipo de mezcla/ No. Mezcla	Código Mezcla	Formulación <i>L. edodes</i> (FS)
FO1	7128	90:10	FS1	1012	90:10
FO2	4225	80:20	FS2	6358	80:20
FO3	1292	70:30	FS3	3375	70:30
FO4	5236	50:50	FS4	9563	50:50

prueba no paramétrica de Friedman con un nivel de significancia del 5% ($\alpha = .05$) para cada uno de los atributos evaluados, sabor, olor y textura. Para la interpretación de las medias de los atributos se emplearon los criterios de 3.0-5.0 para aceptación; 2.1-2.9 como inferencia y de 0-2.0 para rechazo.

Resultados

Se definió la muestra para la evaluación sensorial con base en un panel interno de consumidores y una prueba piloto constituida por 60 panelistas.

En la Tabla 2 refleja el análisis de varianza con su respectiva prueba no paramétrica de Friedman de la aceptabilidad por escala hedónica, donde el atributo de sabor de la pasta de la harina de trigo: *P. ostreatus* la formulación 90:10 es aceptable, obteniendo una media (DE) de 4.19 (1.41). En cuanto a la formulación 80:20 de las pastas de la harina de trigo: *P. ostreatus* es aceptable en los atributos de textura y olor, obteniendo una media (DE) 4.16 (1.09) y de 3.94 (1.10) respectivamente. Ninguna de las formulaciones fue rechazada, sin embargo, la puntuación más baja de aceptabilidad la obtuvo la formulación 50:50 en los tres atributos con una media (DE) por debajo de 3.68 (1.14). Para las cuatro pastas de harina de trigo: *L. edodes* la formulación 70:30 fue la más aceptable en los atributos de olor, sabor y textura, obteniendo una media (DE) de 3.90 (1.47), 4.07 (1.27) y 3.97 (1.30), respectivamente. Ninguna de las formulaciones fue rechazada, sin embargo, la puntuación más baja de aceptabilidad la obtuvo la formulación 50:50 en los tres atributos con una media (DE) por debajo de 3.69 (1.61).

La prueba detecta una variación significativa para los atributos de olor, sabor y textura evaluados en las muestras de la pasta de la harina de trigo: *P. ostreatus*, con grados de libertad de 3, estadístico (χ^2) = 14.10, 30.46 y 8.43 y $p = .28$, $< .0001$ y $.0379$, respectivamente. En el caso de las muestras de la pasta de la harina de trigo: *L. edodes* no existe una variación significativa entre los atributos evaluados.

En la Figura 1 se muestra el análisis de aceptabilidad por escala hedónica para los atributos de sabor, textura y olor de las cuatro muestras de pasta de la harina de trigo y *P. ostreatus* según test de Tukey, en ella se aprecia en términos globales que la formulación con mayor calificación es la 80:20 (4225) de la harina de trigo y *P. ostreatus* con significativa similitud con la 90:10 (7128) pasta de la harina de trigo y *P. ostreatus*.

La Figura 2 muestra el análisis estadístico de la aceptabilidad por escala hedónica para los atributos de sabor, textura y olor de las cuatro formulaciones de la pasta de harina de trigo y *L. edodes* según test de Tukey, donde las medias indican que la formulación con mayor calificación es la 70:30 (3375) de la harina de trigo y *L. edodes*, con significativa similitud con la 80:20 (6358).

Discusión

La pasta es un alimento consumido comúnmente por la población guatemalteca debido a su bajo costo, su fácil preparación, sus agradables propiedades sensoriales, su larga vida anaquel y su sabor muy aceptable (dos Reis Correia et al., 2017). Por otro lado, los hongos son consumidos habitualmente, aunque no forman parte de los alimentos que integran la canasta básica de la población, aun siendo tan ricos nutricionalmente.

A lo largo de las últimas décadas se han realizado estudios como el de Canale Guerrero y López Rivera (2018), en el que evaluaron sensorialmente una barra nutritiva como alimento funcional y opción práctica de alimento rápido a partir de avena, cacahuete, amaranto, mantequilla, miel de abeja y hongo ostra deshidratado, con jueces consumidores empleando una escala hedónica de 5 puntos para calificar los atributos de sabor, color, olor y textura. Es por lo anterior que se realizó la evaluación sensorial de las harinas compuestas, como un alimento novedoso para fomentar el consumo de hongos comestibles.

Después de obtener las formulaciones de las harinas compuestas, y de la estandarización del proceso de preparación de muestras para el análisis sensorial, se procedió a realizar una prueba de aceptabilidad por escala hedónica. Los resultados de la aceptabilidad por escalada hedónica de los atributos de sabor, textura y olor de las ocho formulaciones de las harinas compuestas por análisis de varianza con su respectiva prueba no paramétrica de Friedman se muestran en la Tabla 2, en ella se observa que la formulación 90:10 y la 80:20 de hongo ostra y harina de trigo son las que obtuvieron una ponderación mayor en el atributo olor, sabor y textura siendo estas las que fueron mayormente aceptadas. Lo que concuerda con Canale Guerrero y López Rivera (2018) en la evaluación sensorial de una barra de cereales con *P. ostreatus*, donde ubicaron una mayor puntuación de aceptabilidad en la textura debido su consistencia fibrosa y crujiente. En cuanto a la potencialización de sabor del producto, Canale Guerrero

Tabla 2

Análisis de aceptabilidad por escala hedónica para los atributos de sabor, textura y olor de las cuatro muestras de pasta de la harina de trigo: P. ostreatus y harina de trigo:L. edodes según análisis de varianza y su respectiva prueba no paramétrica de Friedman

<i>P. ostreatus*</i>				
Atributo olor				
Formulación (Código)	90:10 (7128)	80:20 (4225)	70:30 (1292)	50:50 (5630)
Media (DE)	3.81 (1.04)	3.94 (1.10)	3.74 (1.04)	3.35 (1.21)
x ²	14.10			
p**	0.0028			
Atributo sabor				
Formulación (Código)	90:10 (7128)	80:20 (4225)	70:30 (1292)	50:50 (5630)
Media (DE)	4.19 (1.41)	3.97 (1.54)	3.55 (1.27)	3.19 (1.20)
x ²	30.46			
p**	< 0.0001			
Atributo textura				
Formulación (Código)	90:10 (7128)	80:20 (4225)	70:30 (1292)	50:50 (5630)
Media (DE)	3.90 (0.97)	4.16 (1.09)	3.71 (1.01)	3.68 (1.14)
x ²	8.43			
p**	0.0379			
<i>L. edodes*</i>				
Atributo olor				
Formulación (Código)	90:10 (1012)	80:20 (6358)	70:30 (3375)	50:50 (9563)
Media (DE)	3.59 (1.31)	3.83 (1.13)	3.90 (1.47)	3.69 (1.61)
x ²	2.96			
p	0.3978			
Atributo sabor				
Formulación (Código)	90:10 (1012)	80:20 (6358)	70:30 (3375)	50:50 (9563)
Media (DE)	3.97 (1.41)	3.72 (1.18)	4.07 (1.27)	3.45 (1.41)
x ²	5.71			
p	0.1266			
Atributo textura				
Formulación (Código)	90:10 (1012)	80:20 (6358)	70:30 (3375)	50:50 (9563)
Media (DE)	3.69 (1.38)	3.93 (1.26)	3.97 (1.30)	3.66 (1.51)
x ²	2.26			
p	0.5195			

Nota. Siendo que la proporción 90:10 sería 90% harina de trigo y 10% harina de cuerpos fructíferos del *P. ostreatus* o *L. edodes*, y así para cada uno de los casos en las distintas formulaciones.

Número de panelistas para la prueba de aceptabilidad de las muestras de pasta de harina de trigo y *P. ostreatus*: 31.

Número de panelistas para la prueba de aceptabilidad de las muestras de pasta de harina de trigo y *L. edodes*: 29.

DE: Desviación estándar, x²: estadístico de la prueba de Friedman.

*Grados de libertad (gl): 3

**Existe diferencia significativa ($p < .05$), La prueba de Friedman ($\chi^2 = 30.463$, $v = 3$) indica que el factor de la formulación tiene un efecto significativo sobre la calificación, con un 95% de confianza para el criterio sabor, textura y olor en el caso de las cuatro muestras de pasta de la harina de trigo: *P. ostreatus*.

Criterios: 3.0-5.0 para aceptación. 2.1-2.9 como inferencia y de 2.0-0 para rechazo

Figura 1

Análisis de aceptabilidad por escala hedónica para los atributos de sabor, textura y olor de las cuatro muestras de pasta de la harina de trigo y P. ostreatus según test de Tukey

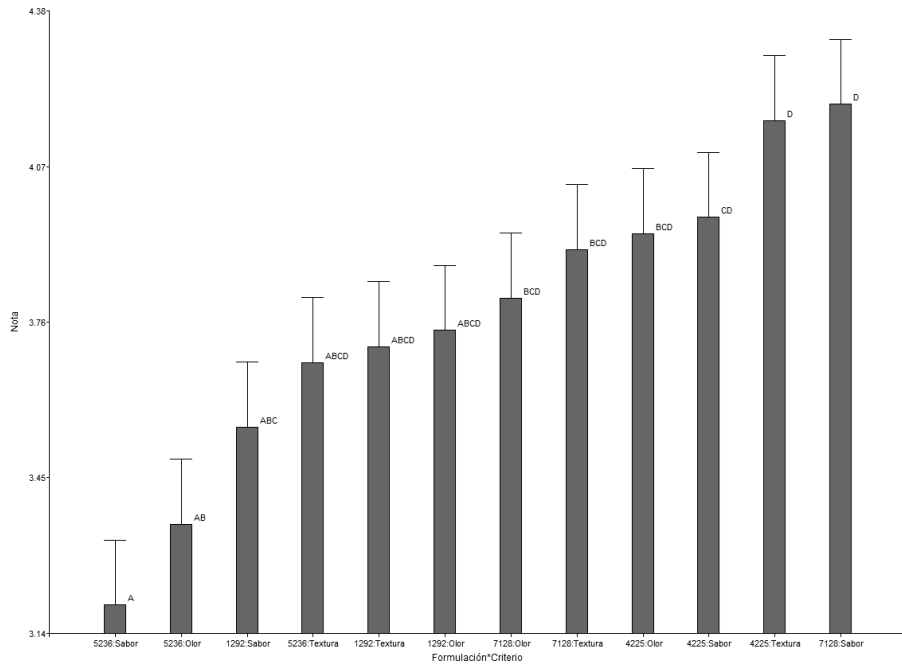
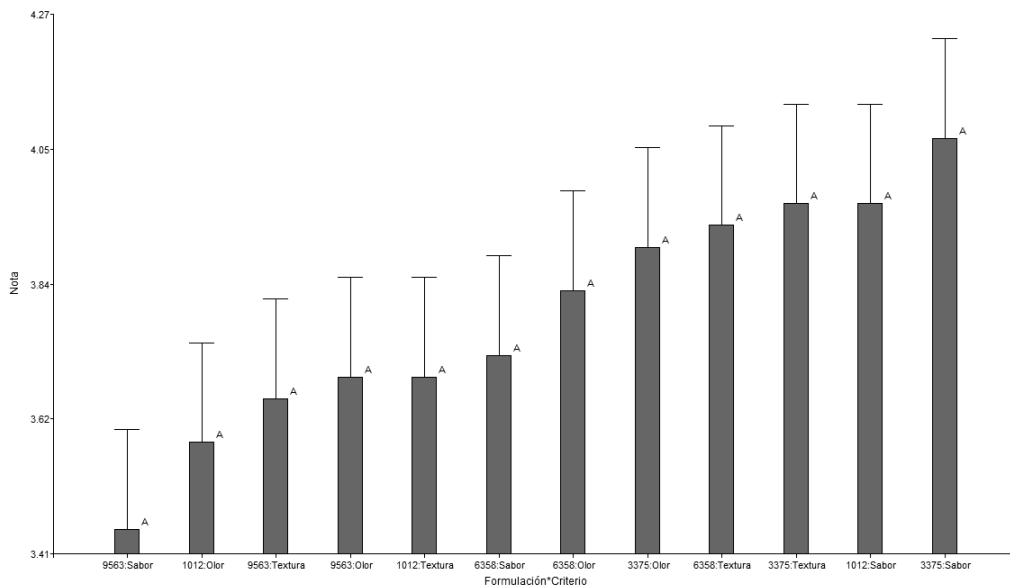


Figura 2

Análisis de aceptabilidad por escala hedónica para los atributos de sabor, textura y olor de las cuatro muestras de pasta de la harina de trigo y L. edodes según test de Tukey



y López Rivera (2018) hacen mención del aumento de la proporción de *P. ostreatus* en la barra, por otro lado, dos Reis Correia y colaboradores (2017) indica que a mayor sustitución de hongo se aumenta el sabor, pero disminuyen las características de textura como la adhesividad, los parámetros de firmeza y rigidez, tanto en las pastas frescas como cocidas. Sin embargo, en el presente estudio, ninguna de las formulaciones fue de disgusto para los panelistas, ya que ningún atributo obtuvo una ponderación menor o igual a 2.1. Existe una diferencia significativa en la aceptabilidad del sabor entre las formulaciones, siendo más aceptable la muestra 90:10.

En la Figura 1, que muestra los resultados del test de Tukey, también se observa que, al evaluar las combinaciones de atributos o criterios organolépticos y formulaciones, el sabor de la formulación 90:10 es la calificación máxima, sin embargo, los tres criterios de la formulación 80:20 se equiparan con ella. Tal como lo indica el estudio de Jamangapé y colaboradores (2019) en la evaluación sensorial de pasta fetuccinie con sustitución parcial de harina de setas *P. ostreatus*, es probable que el hongo ostra proporciona un sabor característico (umami), siendo un indicador de proteína que la persona identifica como un nutriente importante para sobrevivir.

Se determina que las formulaciones 90:10 y 80:20 fueron las mejor aceptadas mientras que las 70:30 y 50:50 presentaban mayores variaciones en los atributos de sabor y olor, más no en textura. Esto se relaciona con los resultados del estudio de Nordiana y colaboradores (2019) en el efecto de la incorporación de harina de hongos ostra (*Pleurotus sajor-caju*) en la calidad fisicoquímica y aceptabilidad sensorial de la pasta en el cual mostraron que el tiempo óptimo de cocción, la elasticidad, la firmeza y el trabajo de corte disminuyeron con el aumento de los niveles de harina de hongo ostra, mientras que no hubo diferencias significativas en dureza o adhesividad entre las muestras, sin embargo en la evaluación sensorial, la pasta fortificada con hasta un 10% de sustitución de harina de hongo ostra fue generalmente bien aceptada por los panelistas sensoriales.

Por otro lado, en la Tabla 2 se evidencia la aceptabilidad de las formulaciones de la harina de trigo y *L. edodes* para los diferentes atributos, siendo la mezcla 70:30 la más aceptada por obtener los valores más altos en los atributos de sabor, textura y olor, sin diferencia estadísticamente significativa como se confirma en la Figura 2. El estudio de Guiné y colaboradores (2019) muestra una tendencia de aceptación global similar en

las características organolépticas de olor, sabor y textura de masa, relleno y producto final elaborado con *L. edodes*. Un factor que afecta la aceptabilidad de la textura de las pastas es la firmeza del fideo, la cual disminuye al aumentar la proporción de hongo en la mezcla, debido al alto contenido de fibra en ella. Estos resultados coinciden con un estudio realizado con pastas de *L. edodes*, el cual concluye que las características de textura y olor de la pasta son determinantes para la aceptación final por parte de los consumidores, también indica que la firmeza interna y externa de las pastas frescas disminuye con el aumento de la proporción de harina de *L. edodes*, y caso contrario las pastas de harina con menor proporción de hongo presentan una intensidad de olor menor (dos Reis Correia et al., 2017).

Se concluye que las cuatro formulaciones de las harinas para pasta producto de la transformación de los cuerpos fructíferos de *P. ostreatus* y las cuatro formulaciones de *L. edodes* fueron aceptadas por la población adulta de la región de Sacatepéquez. Se recomienda ampliar la diversidad de productos alimenticios con sustitución parcial de setas comestibles, así como la cobertura de la evaluación sensorial a un número mayor de panelistas y de regiones a nivel país.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes del panel interno de consumidores, a la Planta Productora de Hongos Comestibles Guatemala, S.A., al Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y a la Dirección General de Investigación. Esta investigación fue cofinanciada por DIGI-USAC 2020, proyecto código DES4-2020.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: KRC-A, SBM-P, CL

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: KRC-A, SBM-P, CL, RL-C

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: KRC-A, SBM-P, CL, RL-C, MAU-M, MAC-O

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: SBM-P, CL, WF, EF-R

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: KRC-A, SBM-P, CL, WF, EF-R

Materiales suplementarios

Este artículo no tiene archivos complementarios.




Referencias

- Astaíza, M., Ruíz, L., & Elizalde, A. (2010). Elaboración de pastas alimenticias enriquecidas a partir de harina de quinua y zanahoria. *Revista de Biotecnología y Agropecuaria*, 8(1), 43-52.
- Belloso, K., González, I., Suárez, R., & Cáceres, A. (2015). Actividad antioxidante de extracto de diez basidiomicetos comestibles en Guatemala. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 2(2), 119-126. <https://doi.org/10.36829/63CTS.v2i2.65>
- Benavides Calvache, O. L., Cabrera Hidalgo, E. V., Villota Muñoz, A. O., & Perdomo, D. A. (2015). Ácidos grasos del hongo funcional *Pleurotus ostreatus* cultivado en residuos sólidos agroindustriales. *Producción + Limpieza*, 10(1), 73- 81.
- Bran, M.C., Morales, O., Cáceres, R., & Flores, R. (2003). Contribución al Conocimiento de los Hongos Comestibles de Guatemala. *Revista Científica*, 1(1), 05-24. <https://doi.org/10.54495/Rev.Cientifica.EdicionEspecial2003.232>
- Caipo, Y., Gutiérrez, A., & Julca, A. (2015). Optimización por diseño de mezclas de la aceptabilidad de una barra energética a base de quinua (*Chenopodium quinoa*), kiwicha (*Amaranthus caudatus*) y cañihua (*Chenopodium pallidicaule*) evaluada en niños. *Agroindustri Science*, 5(1), 61-67. <https://doi.org/10.17268/agroind.science.2015.01.06>
- Canale Guerrero, A., & López Rivera, D. J. (2018). Evaluación de la aceptación y caracterización de una barra de cereales y leguminosa adicionada con *Pleurotus ostreatus*. *E-CUCBA*, 4(7), 21-24. <https://doi.org/10.32870/e-cucba.v0i7.66>
- Cano-Estrada, A., & Romero-Bautista, L. (2016). Valor económico, nutricional y medicinal de hongos comestibles silvestres. *Revista Chilena de Nutrición*, 43(1), 75-80. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182016000100011>
- Cruz, D., López de León, E., Pascual, L., & Battaglia, M. (2010). Guía técnica de producción de hongos comestibles de la especie *Pleurotus ostreatus*. *Journal of Agriculture and Environment for International Development*, 104(3/4), 139-154.
- de León-Chocooj, R., Guzman, G., & Martínez-Carrera, D. (1988). Planta Productora de Hongos Comestibles (*Pleurotus ostreatus*) en Guatemala. *Revista Mexicana de Micología*, 4, 297-301.
- dos Reis Correia, P. M., Esteves, S. A., & Ferreira Guiné, R. P. (2017). Effect of mushroom powder in fresh pasta development. En E. Straumite (Ed.), *Abstract Book and Conference Proceedings of 11th Baltic Conference on Food Science and Technology FOODBALT 2017*.
- García Rincón, P., Rodríguez Pérez, W., Chalarca Gómez, E. K., & Andrade Zambrano, A. (2014). Estudio microbiológico y fisicoquímico de hongos comestibles (*Pleurotus ostreatus* y *Pleurotus pulmonarius*) frescos y deshidratados. *Ingenierías & Amazonia*, 7(1), 41-47.
- Guiné, R., Correia, P., Flornça, S., & Gonçalves, I. (2019). Development of products with Shiitake Mushroom: Chemical, physical and sensory characterization. *Chemistry Research Journal*, 4(2), 30-39.
- Hajdú, P., Abdalla, Z. F., El-Ramady, H., & Prokisch, J. (2022). Edible mushroom of *Lentinula spp.*: A case study of Shiitake (*Lentinula edodes* L.) cultivation. *Environment, Biodiversity & Soil Security*, 6(4), 41-49. <https://doi.org/10.21608/jenvbs.2022.121848.1164>
- Jamangapé Ovando, R. G., Palacios Pola, G., Caballero Roque, A., Zea Caloca, S. G., Meza-Gordillo, P. I., & Álvarez Gutiérrez, P. E. (2019). Evaluación proximal y sensorial de pasta fettuccinie con sustitucion parcial con harina de setas *Pleurotus ostreatus*. *Espacio I+D, Innovación más Desarrollo*, 8(19), 113-127. <https://doi.org/10.31644/IMASD.19.2019.a07>
- Jaramillo, D. I., Yepes, L. V., Hincapié Llanos, G. A., Velásquez, A. M., & Vélez A., L. M. (2011). Desarrollo de productos a partir de la orellana (*Pleurotus ostreatus*). *Revista Investigaciones Aplicadas*, 5(2), 82-91.
- Martínez-Carrera, D. P., Morales, P., Sobal, M., Bonilla, M., & Martínez, W. (2007). México ante la globalización en el siglo XXI: El sistema de producción consumo de los hongos comestibles. En J. E. Sánchez, D. Martínez-Carrera, G. Mata & H. Leal (Eds.), *El Cultivo de Setas Pleurotus spp. en México* (Cap. 6.1, pp. 209-224). ECOSUR-CONACYT.

- Martínez-Flores, H., Maya-Cortés, D., Figueroa-Cárdenas, J., Garnica-Romo, M., & Ponce-Saavedra, J. (2009). Chemical composition and physicochemical properties of shiitake mushroom and high fiber products. *CyTA-Journal of Food*, 7(1), 7-14. <https://doi.org/10.1080/11358120902850537>
- Melgarejo, E. (2015). Algunos usos de los hongos silvestres de Bolivia en el contexto sudamericano. *Kempffiana*, 11(1), 48-65.
- Mleczek, M., Budka, A., Siwulski, M., Mleczek, P., Gąsecka, M., Jasińska, A., Kalač, P., Sobieralski, K., Niedzielski, P., Proch, J., & Rzymiski, P. (2020). Investigation of differentiation of metal contents of *Agaricus bisporus*, *Lentinula edodes* and *Pleurotus ostreatus* sold commercially in Poland between 2009 and 2017. *Journal of Food Composition and Analysis*, 90, Artículo 103488. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103488>
- Morales, O., Flores, R., Samayoa, B., & Bran, M. C. (2002). Estudio Etnomicológico de la cabecera municipal de Tecpán Guatemala, Chimaltenango. *Revista Científica*, 15(1), 10-20. <https://doi.org/10.54495/Rev.Cientifica.v15i1.252>
- Nieto-Ramírez, I., Rojas-Luna, R., & Suarez, C. (2012). Evaluación del estípite de Shiitake como aportante de fibra y bioactivos con miras a su empleo en alimentos funcionales. *Vitea*, 19(Supl. 1), S331-S333.
- Nordiana, A. B., Wan Rosli, W. I., & Wan Amir Nizam, W. A. (2019). The effect of oyster mushroom (*Pleurotus sajor-caju*) flour incorporation on the physicochemical quality and sensorial acceptability of pasta. *International Food Research Journal*, 26(4), 1249-1257.
- Pineda Insuas, J., Soto Arroyave, C., Santiago Vispo, N. Ponce Vásquez, C., & Reyes Lara, G. (2015). Selección de cepas nativas ecuatorianas del hongo ostra (*Pleurotus ostreatus*) con fines industriales. *Revista Bionatura*, 1(1), 29-32.
- Rivera, O. A., Albarracín, W., & Lares, M. (2017). Componentes bioactivos del Shiitake (*Lentinula edodes* Berk. Pegler) y su impacto en la salud. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36(3), 67-71.
- Roncero Ramos, I. (2015). *Propiedades nutricionales y saludables de los hongos*. Centro Tecnológico de Investigación del Champiñón de La Rioja. <https://www.coursehero.com/file/54470473/Informe-sobre-champi%C3%B1%C3%B3n-y-setaspdf/>
- Ruiz Vásquez, D. A., & Soriano Colchado, J. L. (2014). Efecto de proporción de pasta de cacao (*Theobroma Cacao L.*) y harina de plátano (*Musa paradisiaca aab*) en la aceptabilidad general de una mezcla alimenticia. *Cientifi-k*, 2(2), 33-43.
- Sánchez, J. E., & Royse, D. J. (2017). *La biología, el cultivo y las propiedades nutricionales y medicinales de las setas Pleurotus spp.* Editorial ECOSUR.
- Sommerkamp, I., & Guzman, G. (1990). Hongos en Guatemala, II Especies depositadas en el herbario de la Universidad de San Carlos de Guatemala. *Revista Mexicana de Micología.*, (6), 179-197. <https://doi.org/10.33885/sf.1990.3.763>
- Ureña Peralta, M. O., D'Arrigo Huapaya, M., & Girón Molina, O. (1999). *Evaluación sensorial de los alimentos. Aplicación didáctica*. Editorial Agraria.
- Velásquez, L., Aredo, V., Caipo, Y., & Paredes, E. (2014). Optimización por diseño de mezclas de la aceptabilidad de una galleta enriquecida con quinua (*Chenopodium quinoa*), soya (*Glycine max*) y cacao (*Theobroma cacao L.*). *Agroindustrial Science*, 4(1), 35-42. <https://doi.org/10.17268/agroind.science.2014.01.04>

Ensayo de toxicidad oral a dosis repetidas de 28 días de la combinación de ivermectina, azitromicina y acetaminofén en ratones CD1

Repeated dose 28-day oral toxicity of ivermectin, azithromycin and acetaminophen in CD1 mouse

Grizelda Arizandieta¹, Belsy Quevedo¹, Raiza Valencia¹, Juan Sánchez¹, Laura García¹, Rosa Linares¹, Roberto Lucas-Estrada¹, Sindy C. Cardona¹, Rocío Telón¹, Sheily Soto¹, Lidia Vásquez¹, Cristian González², Rodrigo Castañeda², Daniela Villatoro ¹, Juan J. Chávez ¹, Manuel Lepe-López ^{1-3*}

¹Programa de Maestría en Ciencia Animal, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y ²Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala. ³Centro de Investigación para la Sustentabilidad, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andrés Bello, Santiago de Chile.

*Autor al que se dirige la correspondencia: mlelopez@gmail.com

Recibido: 10 de octubre 2022 / Revisión: 24 de enero 2023 / Aceptado: 30 de mayo 2023

Resumen

La crisis del Covid-19 desencadenó la automedicación con fármacos de venta libre por público en general. La Organización Mundial de la Salud sugiere ensayos clínicos para establecer los riesgos de los medicamentos usados durante la pandemia. El objetivo del estudio es evaluar los efectos tóxicos de la combinación de tres fármacos de venta libre (ivermectina, azitromicina y acetaminofén) sobre la salud de un modelo animal estandarizado (ratones *Mus musculus* CD1). Se realizó un ensayo de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días en 21 ratones, divididos en tres grupos: control, dosis y sobredosis. Se midieron valores hematológicos, bioquímicos e histopatológicos para evaluar la salud de los grupos experimentales. Se encontraron alteraciones significativas en el peso ($p < .001$), en el hematocrito ($p < .001$), la hemoglobina ($p < .001$), los glóbulos blancos ($p < .001$), los linfocitos ($p < .06$), los glóbulos rojos ($p < .001$), el nitrógeno de urea ($p < .05$), la urea ($p < .05$) y en la proteína total ($p = .06$). Las lesiones macroscópicas congruentes fueron hígado friable ($n = 2$) y bordes pálidos del hígado ($n = 4$) aunadas a lesiones microscópicas de degeneración hidrópica del hígado ($n = 11$), descamación epitelial en intestino ($n = 8$), hialinización en riñón ($n = 7$) y tumefacción turbia en hígado ($n = 5$) de un total de 21 ratones. Las sobredosis repetidas redujeron la salud de los individuos experimentales. Se discuten las implicaciones en la salud derivadas de la automedicación repetida con estos fármacos.

Palabras clave: Automedicación; venta libre de fármacos; Covid-19; Sars-Cov-2; Ensayo OECD 407

Abstract

The Covid-19 health crisis in Guatemala triggered self-medication with over-the-counter drugs among population. The World Health Organization suggests clinical trials to establish the risks of drugs used during the pandemic. The purpose of the current study is to evaluate the health toxic effects of three combined over-the-counter drugs (ivermectin, azithromycin and acetaminophen) on a standardized animal model (*Mus musculus* CD1 mice). An oral repeated dose toxicity assessment was performed in for 28 days, in 21 mice divided into three groups: control, dose and overdose. Hematological, biochemical, and histopathological values were estimated to assess the health status of the experimental groups. Significant changes were found in weight ($p < .001$), hematocrit ($p < .001$), hemoglobin concentration ($p < .001$), white blood cell count ($p < .001$), lymphocytes count ($p < .05$), red blood cell count ($p < .001$), blood urea nitrogen ($p < .05$), urea ($p < .05$), and total protein ($p = 0.06$). The consistent macroscopic lesions were friable liver ($n = 2$) and pale edges of the liver ($n = 4$); with also microscopic lesions of hydropic degeneration in the liver ($n = 11$), epithelial desquamation of intestinal cells ($n = 8$), hyalinization in the kidney ($n = 7$) and cloudy swelling in the liver ($n = 5$). Repeated overdoses of ivermectin, azithromycin, and acetaminophen decreased the health of experimental subjects. The health implications of repeated self-medication with these drugs are discussed.

Keywords: Self-medication; Over-the-Counter Medicines; Covid-19, Sars-Cov-2, OECD Test Guideline 407



Introducción

La crisis sanitaria del Covid-19 desencadenó en Guatemala (entre otros impactos) la automedicación con fármacos de venta libre por público en general (Tejada & Medina-Neira, 2020). La automedicación en este país centroamericano no es un fenómeno reciente o exclusivo de los casos del Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS-CoV-2 en humanos, no obstante, debido a la alarma social se presume un aumento en la automedicación de países pobres con posibles consecuencias para la salud pública (Miñan-Tapia et al., 2020). A pesar de que la automedicación se interpreta como un comportamiento contrario a la ética, esta acción podría estar provocada por una distribución desigual de la carga financiera ante las epidemias, sumado a los bajos niveles de cobertura de seguros, así como los bajos niveles de acceso a los servicios públicos en salud (Bowser & Mahal, 2011). Además, el escenario mencionado podría variar en otros países de la región y pudo agravarse ante los niveles de analfabetismo locales de alrededor del 20% (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2019), causando incluso la sobre dosisación de las personas como una respuesta social y alarmista ante la pandemia de Covid-19.

Entre las desventajas de la automedicación esta la carencia del monitoreo médico, la reducción de la disponibilidad de fármacos por alta compra, los accidentes toxicológicos en niños, la disminución de la efectividad de los antimicrobianos y los efectos secundarios por ausencia de la enfermedad (Tejada & Medina-Neira, 2020). La supuesta ventaja de este accionar sería el ahorro económico por atención médica. No obstante, la automedicación está fundamentada en un sentido de falsa seguridad porque obliga a las personas a tomar en cuenta opiniones sin evidencia científica e incluso creencias conspirativas con mayores consecuencias económicas y sanitarias (Jaiswal et al., 2020). Por ejemplo, en el curso de la pandemia de Covid-19 el expresidente de Estados Unidos (Donald Trump) sugirió el uso de la cloroquina y la hidroxiclороquina para el tratamiento de SARS-CoV-2 aun en ausencia de ensayos clínicos aleatorizados de alto poder estadístico (caso contrario fueron los ensayos clínicos aleatorizados con pacientes enfermos para evaluar los posibles efectos antivirales del remdesivir) (Paumgartten & de Oliveira, 2020).

Esta sensación de falsa seguridad de la automedicación es preocupante por su posible interacción con la morbilidad de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, una encuesta con estudiantes de ciencias de la salud de la Universidad de Tacna en Perú, reportó

una prevalencia elevada de automedicación de hasta el 62.2% durante la crisis de Covid-19 (Miñan-Tapia et al., 2020). De manera similar, una revisión sistemática de 14 países de África mostro una oposición de las políticas internas hacia las recomendaciones preventivas respecto al uso de las cloroquinas (Belayneh, 2020). Lo anterior ha resultado en la automedicación con distintos ingredientes activos, entre los que se pueden mencionar a nivel global a la cloroquina, hidroxiclороquina, amodiaquina, azitromicina, remdesivir, favipiravir, ritonavir/lopinavir, umifenovir, oseltamivir, ribavirina, nafamostat, camostat, tocilizumab, ivermectina, nitazoxanida, famotidina, vitamina D, corticoides y dexametasona. No obstante, aunque existen estudios promisorios, existe la escasez de datos sobre su efectividad y seguridad que permitan elaborar conclusiones asertivas (Neupane et al., 2020).

En el caso de Guatemala, entre los medicamentos de venta libre que se administraron comúnmente ante la pandemia de Covid-19 se encuentran las avermectinas, los analgésicos no esteroideos y los antimicrobianos. Posiblemente lo anterior fue suscitado por las autoridades sanitarias en comunicaciones públicas denominadas “Kit de Medicamentos para COVID 19” disponible en línea y compartidos por los usuarios por medio de las redes sociales (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2020). Dentro de este grupo de fármacos sugeridos la avermectina denominada ivermectina, es tal vez, el medicamento predilecto para la automedicación a inicios de la pandemia, debido a un estudio *in vitro* que sugiere que esta molécula puede disminuir la replicación del virus implicado en las infecciones (Caly et al., 2020). Otro de los medicamentos administrados, el analgésico no esteroideo llamado acetaminofén, es de uso tan común que otorga a los usuarios una falsa sensación de seguridad al automedicarlo, siendo capaz de provocar cuadros de toxicidad aguda por su frecuente uso en humano (Schjødt et al., 1997). Por otra parte, debido a que el cuadro de SARS-CoV-2 afecta el sistema respiratorio de los pacientes, se empleó el antimicrobiano de nombre azitromicina, como un medicamento que reduciría la posibilidad de infecciones bacterianas secundarias.

Estos medicamentos tienen varios y amplios efectos en el organismo debido a que su generación en la industria farmacéutica corresponde a otros propósitos distintos a contrarrestar un virus ARN, lo que podría ser contraproducente a la salud de los individuos que se automedicaron sin vigilancia médica (Gérard et al., 2020). Por ejemplo, la ivermectina tiene como propósito principal ser un desparasitante sistémico, que podría

comprometer la función hepática a dosis elevadas o en frecuentes repeticiones (Heidary & Gharebaghi, 2020). El acetaminofén a pesar de ser seguro en dosis recomendadas puede provocar un efecto hepatotóxico a largo plazo, incluso por su toxicidad aguda en dosis extremas es un fármaco utilizado por personas para intento de suicidio (Lee, 2007). La azitromicina, al igual que otros macrólidos puede generar problemas de resistencia antimicrobiana por subdosificación (Gomes et al., 2019). No está demás aludir que, los medicamentos descritos anteriormente (ivermectina, acetaminofén y azitromicina) son accesibles para el público en general en todo el territorio de Guatemala.

Además de los aproximados 1,150,000 casos reportados con SARS-CoV-2 y de los 20,000 fallecidos en Guatemala (Blanco, 2022), existe una incompreensión acerca de otros riesgos asociados a la pandemia. Por ejemplo, una encuesta sobre seguridad alimentaria y nutrición con 1,242 hogares de Quiché, Huehuetenango y San Marcos reveló que los hogares con ingresos más elevados redujeron su diversidad dietética en mayor medida que lo hogares con ingresos más bajos como una consecuencia del confinamiento (Ceballos et al., 2020). Una evaluación de la prevalencia de trastornos mentales en 1522 trabajadores de la salud sugiere un 59.1% de tamizaje positivo a malestar psicológico y 23% para síntomas de depresión (Paniagua-Ávila et al., 2022). Otro estudio retrospectivo acerca de la mortalidad por Covid-19 en Guatemala, reportó un declive del 26% al inicio de la pandemia en marzo 2020 y un pico del 73% en julio de ese año, sugiriendo una subestimación de esta crisis (Martínez-Folgar et al., 2021). Incluso, se estima que durante esta crisis sanitaria la mortalidad por infecciones oportunistas por VIH se incrementó en 10.7% y las pruebas de monitoreo se redujeron en un 54.7% (Medina et al., 2021). Estos estudios aluden la necesidad de indagar otros impactos sanitarios como el problema abordado en la presente investigación acerca de las posibles consecuencias de las automedicaciones. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) sugiere la búsqueda de resultados provenientes de ensayos clínicos para establecer la seguridad, eficacia, riesgos y beneficios de los medicamentos usados durante la pandemia (WHO, 2020). Por consiguiente, el objetivo del presente estudio es evaluar los posibles efectos tóxicos de tres fármacos de venta libre (ivermectina, azitromicina y acetaminofén) sobre la salud de un modelo animal estandarizado (ratones *Mus musculus* CD1) valorando los parámetros clínicos, hematológicos e histopatológicos. Lo anterior, como una

aproximación *in vivo* de las consecuencias de estas automedicaciones en Guatemala.

Este experimento sigue las directrices de la Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Guidelines for the Testing of Chemicals para pruebas de toxicidad a dosis repetidas durante 28 días por vía oral en roedores (OECD 407 Guideline, 2008). Cabe mencionar que la sensibilidad de este ensayo OECD 407 no es suficiente para identificar todas las sustancias con distintos modos de acción (por ejemplo, efectos anti androgénicos o anti estrogénicos), esperando efectos clínicos y en menor posibilidad consecuencias hematológicas e histológicas. Lo anterior implica el seguimiento clínico de cada uno de los individuos, identificando síntomas de enfermedad, estudiando el perfil hematológico e histopatológico de los ratones sometidos a los tratamientos propuestos para compilar evidencia que sugiera alguna consecuencia del uso de los medicamentos en los diferentes grupos experimentales (Atli et al., 2015; Bergenstock et al., 2005; Lankas et al., 1989; O'Brien et al., 2000; O'Reilly et al., 1992; Trailović & Nedeljković, 2011).

Materiales y Métodos

Ubicación geográfica y temporalidad de la investigación/Obtención de información

El experimento se realizó durante el 2021 (28 días continuos posiblemente del mes de abril) en el Bioterio "Amarillis Saravia Gómez" de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, ubicado en el área de la Granja Experimental de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, campus universitario Usac, Zona 12 de la ciudad de Guatemala.

Diseño experimental

Una cantidad de 21 ratones CD1 maduros más no seniles, sanos, de 7 semanas de edad y con un peso promedio de 26.5 gramos fueron mantenidos bajo condiciones estándar del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Usac (temperatura y humedad ambiente de la ciudad de Guatemala y un ciclo de luz de 12 horas). Según la directriz 407 OECD se deben incluir ambos sexos biológicos dentro de todos grupos de evaluación de fármacos para un periodo de 28

días en un diseño completamente al azar (en este caso por disponibilidad del bioterio se usaron 9 hembras y 11 machos). Los individuos tuvieron acceso libre a la misma dieta (Rambocan®) y agua *ad libitum*. Las condiciones de manejo e higiene fueron las mismas para todos los ratones durante el experimento. Las hembras fueron nulíparas y no estaban preñadas. Dentro de cada grupo las hembras estuvieron separadas de los machos para evitar cortejo y coito. Se mantuvieron seis días en ambientación de las cajas plásticas rectangulares, en observación veterinaria y pesaje previo al experimento. Una de las hembras mostró decaimiento y debilidad, por lo que fue sustituida por otra hembra de similar peso. La dosificación de los tratamientos se inició al séptimo día de su permanencia en el bioterio, antes de que los animales tuvieran las nueve semanas de edad (Kunimatsu et al., 2004).

La conformación de los tratamientos fue la siguiente: un grupo control con tres hembras y cuatro machos; un primer tratamiento con dosis recomendada

de los medicamentos en tres hembras y cuatro machos; y un segundo tratamiento con sobredosis para tres hembras y cuatro machos. La colocación de los ratones por sexo fue de manera aleatorio dentro de los grupos con un código único por individuo. La dosificación diaria de los tratamientos fue la siguiente: El grupo control consistió en agua potable sin fármacos; el primer tratamiento consistió en [ivermectina 250 µg/kg] + [azitromicina 20 mg/kg] + [acetaminofén 1 mg/ml]; y el segundo tratamiento consistió en [ivermectina 1200 µg/kg] + [azitromicina 40 mg/kg] + [acetaminofén 2 mg/ml] (ver Tabla 1 para ver ingredientes y excipientes por fármaco). Diariamente se administraron las soluciones correspondientes al tratamiento vía oral, utilizando una sonda rígida de alimentación posicionada en estómago asegurando la dosis (además así el grupo control fue sometido al mismo manejo físico). En todos los casos el volumen de fármaco administrado no sobrepasó los 0.5 ml/50 g de peso corporal (Higashihara et al., 2007).

Tabla 1

Media aritmética y desviación estándar de peso, hematología y bioquímica de ratones CDI sometidos a una prueba OECD 407 de dos tratamientos con fármacos de venta libre en la crisis del Covid-19 en Guatemala

	Control	Tratamiento Dosis	Tratamiento Sobredosis
Peso (g)	28.02 (3.44)	28.27 (4.34)	26.60 (3.19)
Hematocrito (vol %)	40.42 (1.71)	38.71 (3.03)	33.00 (3.87)
Hemoglobina (g/dL)	13.41 (0.67)	12.80 (0.97)	10.90 (1.38)
Glóbulos blancos (miles/mm ³)	4,121.42 (479.45)	5,878.57 (348.63)	3,150 (1,545.42)
Glóbulos rojos (millones/mm ³)	7.43 (0.67)	6.39 (0.50)	5.50 (0.99)
Neutrófilos (mm ³)	19.85 (6.49)	11.71 (2.42)	16.00 (10.70)
Monocitos (mm)	8.57 (6.45)	6.14 (1.95)	10.57 (5.71)
Basófilos (mm ³)	0 (0)	0.14 (0)	0 (0)
Linfocitos (mm ³)	70.14 (10.65)	80.28 (2.87)	70.85 (10.25)
Eosinófilos (mm ³)	1.42 (1.27)	1.71 (2.21)	2.57 (1.61)
Nitrógeno de urea en sangre (mg/dL)	19.66 (2.24)	21.84 (4.37)	19.76 (2.61)
Creatinina (mg/dL)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)	0.50 (0.00)
Urea (mg/dL)	44.85 (5.13)	49.82 (9.98)	45.00 (5.96)
Glucosa (g/dL)	150.04 (94.83)	153.75 (56.40)	166.71 (27.89)
Transaminasa glutámico-pirúvica (U/L)	151.20 (155.29)	244.57 (315.47)	254.84 (227.09)
Proteína total (%)	5.10 (0.47)	4.50 (0.41)	4.70 (0.45)

Técnicas e instrumentos

Las mediciones clínicas fueron realizadas entre las 7:00 y 9:00 horas por 12 estudiantes de veterinaria previamente entrenados. El peso diario de los ratones se registró con una balanza electrónica en gramos sin decimales. Así también se estimó el consumo de agua con bebederos plásticos de 100 mL y el consumo de alimento por grupo pesando el sobrante en gramos (para identificar posibles cambios de consumo). Además, bajo la supervisión de un médico veterinario se evaluó diariamente a los ratones en búsqueda de signos de enfermedad (diarrea, vómitos, decaimiento, taquipnea, secreciones anormales), estereotipias (exceso de acicalamiento o paseos repetitivos) y comportamientos aberrantes (agresión, canibalismo, automutilación) (OECD, 2008). Además, suponiendo una posible intoxicación debido a las dosis repetidas de medicamentos se evaluaron cambios en la marcha y en la postura, respuesta a la manipulación, así como presencia de movimientos tónico-clónicos en los ratones.

En la mañana del día 29 se practicó la eutanasia a todos los ratones, administrando vía intraperitoneal una combinación de 5 mg/kg de xilacina y 15 mg/kg de ketamina. Por medio de punción cardiaca se colectó 0.5 ml de sangre para estimar por análisis hematológicos los conteos de hematocrito (vol %), hemoglobina (g/dL), glóbulos blancos (miles/mm³), glóbulos rojos (millones/mm³), neutrófilos (mm³), monocitos (mm³), basófilos (mm³), linfocitos (mm³) y eosinófilos (mm³). Además, se colectó 0.5 ml de sangre para la obtención de suero y medición sanguínea de nitrógeno de urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), urea (mg/dL), glucosa (g/dL), transaminasa glutámico-pirúvica (U/L) y proteína total (%) en el Laboratorio Clínico del Hospital de Animales de Compañía de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Usac. Se practicó la necropsia para valorar cambios visuales en cerebro, cavidad oral, vías respiratorias superiores e inferiores, ojos, piel y órganos internos torácicos y abdominales. Se colectaron biopsias (preservadas en formalina amortiguada al 10%) de corazón, tráquea, pulmón, estómago, intestino, hígado, bazo y riñón para análisis histológico en el Laboratorio de Histopatología FMVZ Usac.

Procesamiento y análisis de información

Se registraron los datos, ordenados por individuo dentro de cada uno de los grupos. Se exploraron gráficamente todos los datos individuales por ratón en

búsqueda de valores aberrantes y sobredispersos. Se aplicaron análisis descriptivos de medidas de tendencia central y dispersión. Se examinó el supuesto de normalidad de los datos con la Prueba de Shapiro-Wilk y la homocedasticidad con la Prueba de Bartlett. Las diferencias de datos normales entre grupos fueron evaluadas a través del análisis de varianza de un factor, identificando las diferencias análisis post-hoc utilizando la prueba de Tukey. Los datos que carecieron de normalidad fueron analizados a través de la prueba de Kruskal-Wallis, identificando las diferencias con el análisis *post-hoc* utilizando la prueba de Dunn con corrección de Bonferroni. El nivel de significancia empleado es de $p < .05$. Las lesiones macroscópicas y microscópicas del análisis histopatológico se describieron según su frecuencia en los tratamientos. Además, se exploró en tablas de contingencia con residuales de Pearson la posible interacción categórica de las lesiones descritas entre grupos experimentales. Para el análisis de datos se utilizó el paquete ggplot2 (Wickham, 2016) y los paquetes básicos incluidos del programa R versión 4.2.0 (R Core Team, 2017).

El presente experimento cuenta con el aval del Comité Institucional para el Cuidado de los Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Usac y del Comité de Bioética de Postgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Usac, Registro UBA-CE-002-2019.

Resultados

Todos los individuos ($n = 21$) carecieron de síntomas clínicos o muerte súbita, consumiendo agua y alimento con regularidad durante los 28 días del experimento. Un ratón macho del grupo control presentó criptorquidismo. La prueba de Shapiro-Wilk mostró ausencia de normalidad en los datos de peso $W(20) = 0.94$, $p < .001$; monocitos $W(20) = 0.91$, $p < .001$; y transaminasa glutámico-pirúvica $W(20) = 0.75$, $p < .001$. En tanto que sí cumplieron con el supuesto de normalidad los datos de hematocrito, $W(20) = 0.5$, $p = .39$; hemoglobina, $W(20) = 0.89$, $p = .07$; glóbulos blancos, $W(20) = 0.91$, $p = .07$; glóbulos rojos, $W(20) = 0.97$, $p = .87$; los neutrófilos, $W(20) = 0.92$, $p = .09$; los basófilos, $W(20) = 0.80$, $p = .60$; eosinófilos, $W(20) = 0.89$, $p = .09$; nitrógeno de urea, $W(20) = 0.96$, $p = .55$; urea, $W(20) = 0.96$, $p = .55$; glucosa, $W(20) = 0.95$, $p = .50$, y proteína total, $W(20) = 0.4$, $p = .23$. Con relación a la creatinina, todos los individuos obtuvieron un valor de 0.5 mg/dL imposibilitando a la

prueba calcular valores W y p por ausencia de variación. La media aritmética y desviación estándar de los parámetros de salud por tratamiento se presentan en la Tabla 1.

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales en el peso, $H(2) = 20.21, p < .001$; hematocrito, $F(2, 18) = 3.23, p < .063$; hemoglobina, $F(2, 18) = 10.85, p < .001$; glóbulos blancos, $F(2, 18) = 14.66, p < .001$; linfocitos, $F(2, 18) = 3.15, p < .068$; glóbulos rojos, $F(2, 18) = 11.60, p < .001$; nitrógeno de urea en sangre, $F(2, 18) = 6.03, p < .05$; urea $F(2, 18) = 6.09, p < .05$, y proteína total, $F(2, 18) = 3.23, p = .06$. A nivel gráfico se observa una tendencia negativa en el grupo dosis y sobredosis de estos parámetros (Figura 1). Por otra parte, los neutrófilos, los monocitos, los basófilos, los eosinófilos, la creatinina y la glucosa carecieron de diferencias estadísticas entre grupos ($p > .05$). Las lesiones macroscópicas relevantes en los individuos experimentales ($n = 21$, Figura 2), fueron hígado friable ($n = 2$) y bordes pálidos del hígado ($n = 4$) en el tratamiento de sobredosis. Las lesiones microscópicas distinguidas (Figura 3) fueron la degeneración hidrópica del hígado ($n = 11$), descamación epitelial en intestino ($n = 8$), hialinización en riñón ($n = 7$) y tumefacción turbia en hígado ($n = 5$). La exploración de las lesiones macroscópicas y microscópicas en tablas de contingencia respecto a los tratamientos careció de significancia estadística ($p > .05$).

Discusión

La aplicación de dosis repetidas de tres fármacos de venta libre en Guatemala (ivermectina, azitromicina, acetaminofén) causó efectos adversos en la salud de los individuos experimentales. A diferencia del grupo control, los ratones del tratamiento dosis y sobredosis mostraron lesiones histopatológicas en riñón e hígado. Aunque el hígado tiene la capacidad de regenerarse y recuperar sus funciones, se carece de dicho mecanismo fisiológico en los riñones (Reimschuessel, 2001). Además, el tratamiento de sobredosis disminuyó significativamente el peso, el hematocrito, la hemoglobina, los glóbulos blancos, los linfocitos, los glóbulos rojos, el nitrógeno de urea en sangre y la urea de los ratones. La proteína total presentó un comportamiento inverso, observándose un incremento significativo para el tratamiento de sobredosis. Estos hallazgos son alarmantes derivados de un experimento usando un modelo animal, considerando el supuesto que los guatemaltecos se auto recetan a dosis desconocidas en el

curso de la pandemia de Covid-19. Por consiguiente, para las condiciones culturales, sociales y económicas del país centroamericano, se conjetura un deterioro latente debido a la automedicación repetida de estos medicamentos como una medida desesperada ante los casos de Covid-19 (MSPAS, 2020).

Lo anterior debe ser considerado con cautela, a la ausencia de datos gubernamentales en Guatemala acerca de la incidencia de casos con efectos adversos de automedicación durante el curso de la pandemia (Meneses-Navarro et al., 2020). En otras palabras, es necesario la compilación de datos epidemiológicos certeros para refutar la hipótesis del daño en la salud de los guatemaltecos que se automedicaron con dosis repetidas de ivermectina, azitromicina, acetaminofén (además de otros medicamentos de venta libre omitidos en este estudio). Por ejemplo, la Base de Datos de Farmacovigilancia Francesa (FPVD, por sus siglas en inglés) reportó 113 casos en 2019 y 114 en 2020 de efectos adversos por automedicación derivados de la pandemia, de los cuales la mitad de estos presentaron un curso severo (Gras et al., 2021). Por otra parte, en Daca, Bangladesh, se reportó en 2020 una prevalencia de automedicación de 88.33% de una muestra de 626 personas (Nasir et al., 2020). Es necesario realizar encuestas locales para estimar la frecuencia de la automedicación por la pandemia, de la cual podría estimarse una muestra para monitorear el funcionamiento renal y hepático, consolidando una serie de casos o constatando la ausencia sanitaria. Sin embargo, es imperante señalar que este aparente deterioro de la salud en Guatemala estaría exento para los pacientes que fueron correctamente dosificados por instrucción médica ante la confirmación del cuadro SARS-CoV-2 (Drożdżal et al., 2020).

Experimentalmente se puede atribuir la pérdida de peso del grupo dosis ($P < .05$) y sobredosis ($P < .001$) a las dosis administradas durante un periodo de 28 días. El grupo control (que careció de la pérdida de peso) fue sometido a la administración de agua potable por sonda por parte de los mismos operarios. En tal caso, un daño físico por abrasión de la mucosa gástrica por la sonda está descartado como una explicación en la pérdida de peso del tratamiento sobredosis. En cambio, se ha reportado que la ivermectina a dosis mayores de 0.4 mg/kg traspasa la barrera hematoencefálica provocando una pérdida de peso en ratones neonatos (Lankas et al., 1989). La ivermectina causa neurotoxicidad debido a sus propiedades GABAérgicas centrales y periféricas del sistema colinérgico, aumentando el tono y la amplitud de contracción del ileon en

Figura 1

Gráficas de caja para el peso, hematología y bioquímicas de ratones CD1 sometidos a una prueba OECD 407 de dos tratamientos con fármacos de venta libre en la crisis del Covid -19 en Guatemala

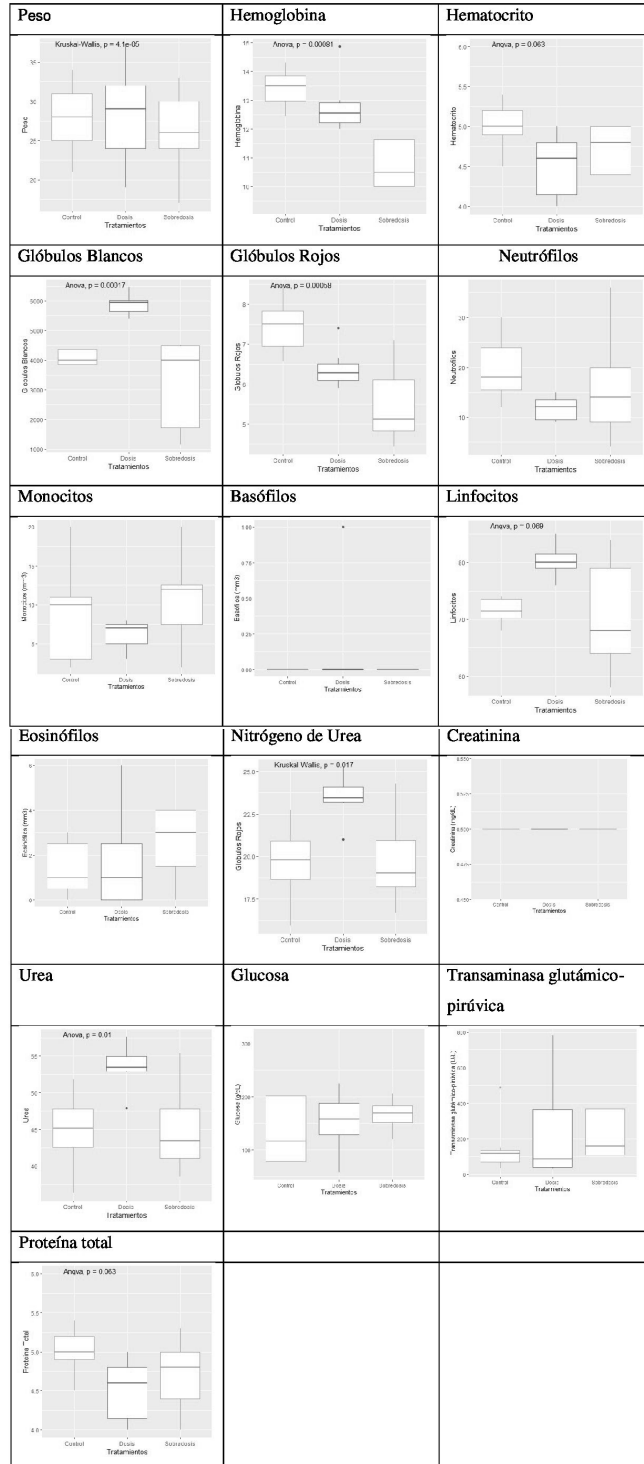
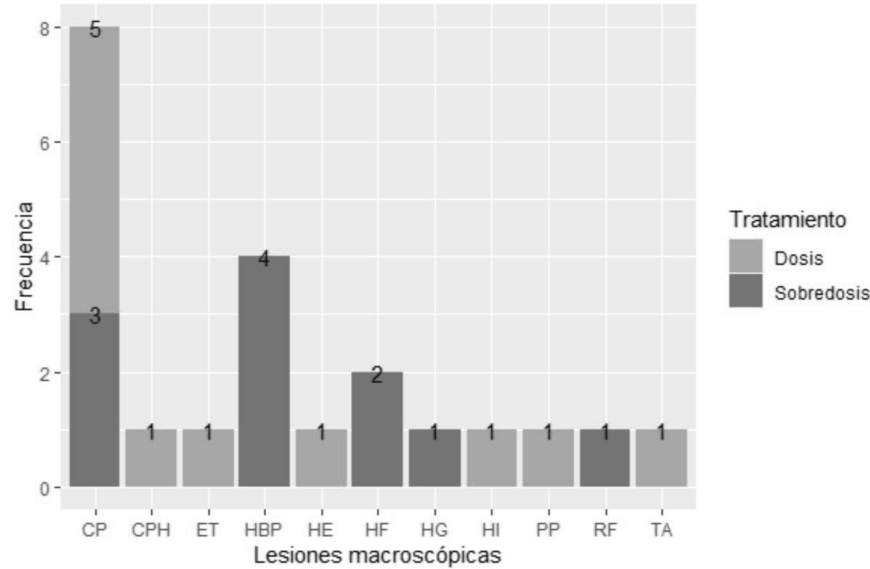


Figura 2

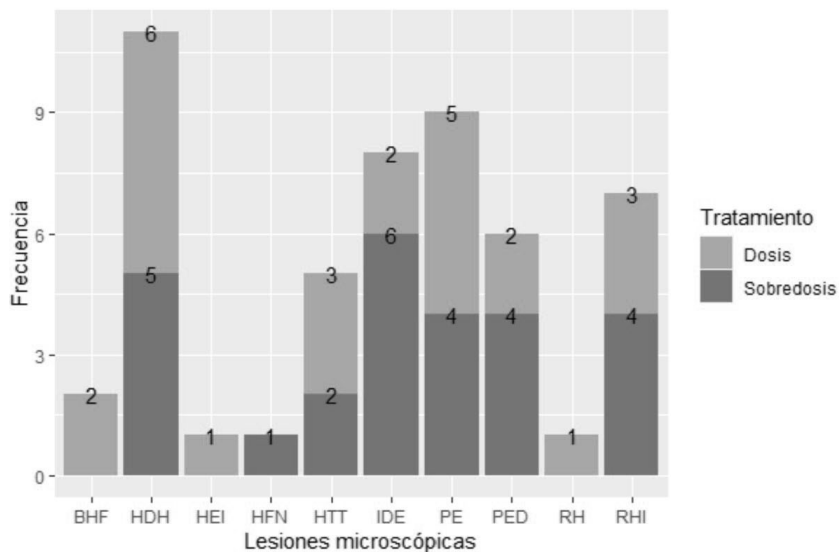
Frecuencia de lesiones macroscópicas en ratones CDI sometidos a una prueba OECD 407 de dos tratamientos con fármacos de venta libre en la crisis del Covid-19 en Guatemala



Nota. (CP: congestión pulmonar, CPH: coloración pálida en hígado, ET: edema en tráquea, HBP: bordes pálidos en hígado, HE: hemorragia en estómago, HF: hígado friable, HG: hígado graso, HI: hemorragia en intestino, PP: petequias en pulmón, RF: riñón friable, TA: timo agrandado).

Figura 3

Frecuencia de lesiones microscópicas en ratones CDI sometidos a una prueba OECD 407 de dos tratamientos con fármacos de venta libre en la crisis del Covid-19 en Guatemala



Nota. (BHF: hiperplasia de folículos linfoides en bazo, HDH: degeneración hidrópica del hígado, HEI: edema intersticial del hígado, HFN: focos necróticos en hígado, HTT: tumefacción turbia en hígado, IDE: descamación epitelial en intestino, PE: enfisema pulmonar, PED: edema pulmonar, RH: hemorragia en riñón y RHI: hialinización en riñón).

el intestino delgado (Trailović & Nedeljković, 2011). Por consiguiente, la administración deliberada de ivermectina se puede asociar teóricamente a la pérdida de peso en los ratones del presente experimento debido a que la función de absorción de nutrientes del intestino delgado se alteraría.

De igual forma, la hemoglobina, el hematocrito y los glóbulos rojos decrecieron significativamente en el grupo dosis ($P < .05$) y sobredosis ($P < .001$). Se ha reportado que el acetaminofén a dosis de 750 mg/kg causa daño hepático en ratones, resultando en la acumulación de células rojas dentro del hígado (Walker et al., 1985). En el presente experimento esta dosis tendría que ser equivalente a 9 mg por individuo, considerando los 26.5 gramos de peso promedio. Sin embargo, con la dosis de 1 mg y sobredosis de 2 mg se evidenció el efecto adverso acumulativo. La molécula del acetaminofén provoca una congestión centrolobulillar masiva en los hepatocitos y colapso de los lúmenes sinusoidales, atrapando a los glóbulos rojos lo que representa un estado de anemia para el individuo (Pang et al., 1995).

En otro estudio que abordó la existencia de una respuesta adaptativa del hígado de ratas a diferentes dosis repetidas con acetaminofén (800, 1200 y 1600 mg/kg), reportó el decremento de los conteos de glóbulos blancos, eosinófilos, monocitos y linfocitos (O'Brien et al., 2000). No obstante, en el presente experimento únicamente observamos esta disminución en el conteo de glóbulos blancos respectivamente en el grupo dosis ($P < .05$) y sobredosis ($P < .001$). Es posible que estos efectos en las células de defensa no fueran tan evidentes en nuestro experimento debido a las dos únicas dosis empleadas. El acetaminofén está implicado en la inhibición de la síntesis de ADN, desequilibrando la estructura de ácidos nucleicos, provocando aberraciones cromosómicas en medula ósea de ratas lo que alteraría la formación de las células de defensa (Lister & McLean, 1997).

De las bioquímicas sanguíneas evaluadas se observaron incrementos del nitrógeno de urea en sangre del grupo dosis e igualdad en los valores de la transaminasa glutámico-pirúvica. Se ha reportado que la azitromicina a dosis de 5.6 mg/kg puede incrementar la urea en sangre de ratas (Tunde & Ore, 2014). No obstante, aunque podría argumentarse el aumento de la urea por la inducción de metabolitos renales como un estímulo de la azitromicina en los glomérulos renales (Traynor et al., 2006), los resultados del grupo sobredosis carecieron de dicho efecto (Figura 1). En

otros estudios con antibióticos macrólidos (familia a la que pertenece la azitromicina) se asocia el fallo renal al efecto de la molécula química en estados de deshidratación de ratas (Kobuchi et al., 2020). De igual manera, la transaminasa glutámico-pirúvica careció de diferencias significativas en las comparaciones entre grupos como sugestiva de una lesión hepatocelular. Es necesario reconocer que el presente estudio omite otras pruebas renales (SDMA) y hepáticas (AST, ALP y GGT) que podrían ser más sensibles respecto al hallazgo bioquímico esperado.

En el caso de la proteína total en sangre se observó un leve decremento en ambos grupos ($P = 0.06$). Lo anterior puede vincularse a la pérdida de peso de los individuos durante el experimento por efecto de la ivermectina (Leidy et al., 2015). Además, en el estudio de Tunde y Ore (2014) se informa sobre el hallazgo histopatológico de la pérdida de proteína en el lumen tubular del riñón de las ratas como una consecuencia de dosis elevadas de Azitromicina.

Aunque las bioquímicas sanguíneas evaluadas fueron poco sensibles para estimar un deterioro en la salud de los ratones, el estudio patológico sugiere efectos adversos a nivel histológico. A nivel macroscópico las lesiones congruentes fueron hígado friable y bordes pálidos del hígado. Esto hace referencia a la facilidad del tejido hepático a desmenuzarse con el tacto manual en comparación a un tejido de consistencia normal debido a un proceso de muerte celular (Stockham & Scott, 2008). A nivel microscópico las lesiones frecuentes fueron degeneración hidrópica del hígado, descamación epitelial en intestino, hialinización en riñón y tumefacción turbia en hígado. Estas consecuencias histológicas sugieren que los hepatocitos fueron incapaces de conservar la homeostasis de iones y líquido, acumulando vacuolas de agua, con pérdida de la primera capa epitelial del intestino, dificultado la absorción de nutrientes y el engrosamiento del tejido renal por la acumulación de restos celulares y proteínas plasmáticas (Stockham & Scott, 2008).

Un experimento que evaluó el efecto toxicológico de la doble de la dosis recomendada de ivermectina en ratones (0.4 mg/kg) reportó entre las consecuencias patológicas los bordes pálidos en hígado y la degeneración hidrópica de los hepatocitos (Elzoghby et al., 2015). No obstante, Elzoghby y colaboradores (2015) reportaron otro tipo de consecuencias renales que difieren con nuestros datos, como la descamación y la destrucción de túbulos renales, la vacuolización glomerular e infiltra-

ción leucocitaria del epitelio renal. Además, se asume que estas consecuencias son dosis dependientes debido a los reportes de seguridad de las dosis recomendadas de ivermectina ($< .2$ mg/kg) con ausencia de anomalías histológicas en hígado y riñón (Dong et al., 2020).

En el caso de la azitromicina, Tunde y Ore (2014) reportaron congestión sinusal y portal en el hígado, acompañada de la infiltración de células mononucleares en hepatocitos, difiriendo de nuestros hallazgos. Empero, Tunde y Ore (2014) coinciden con nuestros datos al informar sobre la acumulación de restos celulares y proteínas plasmáticas en el lumen tubular del riñón (además reportan congestión y hemorragia cortical). Se ha propuesto que la azitromicina exacerba el estrés oxidativo de los órganos relevantes para la farmacodinamia de los macrólidos, desencadenando estos procesos de muerte celular reportados en estudios de toxicidad (De Diego et al., 2013).

En cuanto al acetaminofén, O'Brien y colaboradores (2000) informaron una necrosis y una moderada fibrosis hepática, acompañada de un incremento de células mitóticas con basófila de los hepatocitos. Sin embargo, en dicho estudio aplicaron dosis de 800, 1200 y 1600 mg/kg en ratas, mientras que en el presente experimento se aplicó una dosis de 1-2 mg. Además, es necesario recordar que se ha propuesto un efecto parcial de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa hepática y de la actividad de la glutatión reductasa como mecanismos regenerativos de dicho órgano (Cramer et al., 1995).

Los resultados del presente experimento con medicamentos de venta libre en Guatemala son una advertencia ante el fenómeno de la automedicación, especialmente durante la pandemia de Covid-19. Además, la escasa evidencia preventiva de fármacos como la ivermectina por medio de ensayos clínicos y metaanálisis hacen de su uso una acción cautelosa y reservada para el cuadro de SARS-CoV-2 por parte de instituciones como el Colegio Americano de Toxicidad Médica (Calello et al., 2022). De igual forma, desde el punto de vista ético (Shojaei & Salari, 2020) se necesitan estrictas regulaciones para la venta libre de medicamentos. Esto hace necesario ampliar los vacíos de información sobre las automedicaciones en Guatemala durante la pandemia de Covid-19 y otras enfermedades endémicas (por ejemplo, dengue, leishmaniosis y malaria). En este sentido, la OMS considera que la venta libre debería ser respaldada según los datos disponibles en cada región y en cada país (WHO, 2020).

Agradecimientos

Agradecemos a Ligia Ríos de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de San Carlos de Guatemala por la gestión administrativa para el financiamiento de la investigación. Agradecemos también a Diego Fortuny, del Programa de Maestría en Ciencia Animal de la Escuela de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: DV, JJC, ML-L

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: ML-L, CG, RC

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: GA, BQ, RV, JS, LG, RL, RL-E, SCC, RT, SS, LV, CG, RC

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: ML-L

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: GA, BQ, RV, JS, LG, RL, RL-E, SCC, RT, SS, LV

Materiales suplementarios

Este artículo no tiene archivos complementarios.

Referencias

- Atli, O., Ilgin, S., Altuntas, H., & Burukoglu, D. (2015). Evaluation of azithromycin induced cardiotoxicity in rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(3), 3681. PMID: 26064263; PMCID: PMC4443097.
- Belayneh, A. (2020). Off-Label Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment in Africa Against WHO Recommendation. *Research and Reports in Tropical Medicine*, (11), 61-72. <https://doi.org/10.2147/rrtm.s269936>
- Bergenstock, M., Min, W., Simon, A. M., Sabatino, C., & O'Connor, J. P. (2005). A comparison between

- the effects of acetaminophen and celecoxib on bone fracture healing in rats. *Journal of orthopaedic trauma*, 19(10), 717-723. DOI: 10.1097/01.bot.0000184144.98071.5d
- Blanco, E. (30 de diciembre 2022). Guatemala alcanza los 20 mil fallecidos por COVID-19. *La Hora*. Disponible en: <https://lahora.gt/nacionales/engelberth-blanco/2022/12/30/guatemala-alcanza-los-20-mil-fallecidos-por-covid-19/>
- Bowser, D. M., & Mahal, A. (2011). Guatemala: the economic burden of illness and health system implications. *Health policy*, 100(2-3), 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.11.011>
- Calello, D. P., Kazzi, Z., & Stolbach, A. (2022). American College of Medical Toxicology (ACMT) Cautions Against Off-Label Prescribing of Ivermectin for the Prevention or Treatment of COVID-19. *Journal of Medical Toxicology*, 18(1), 69-70. <https://doi.org/10.1007/s13181-021-00866-z>
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, Artículo 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Ceballos, F., Hernandez, M., & Paz, C. (2020). Short-term impacts of COVID-19 on food security and nutrition in rural Guatemala: Phone-based farm household survey evidence. *Agricultural Economics*, 52(3), 477-494. <https://doi.org/10.1111/agec.12629>
- Cramer, C. T., Cooke, S., Ginsberg, L. C., Kletzien, R. F., Stapleton, S. R., & Ulrich, R. G. (1995). Upregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in response to hepatocellular oxidative stress: Studies with diquat. *Journal of Biochemical Toxicology*, 10(6), 293-298. <https://doi.org/10.1002/jbt.2570100603>
- De Diego, A., Milara, J., Martínez-Moragón, E., Palop, M., León, M., & Cortijo, J. (2013). Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*, 18(7), 1056-1062. <https://doi.org/10.1111/resp.12130>
- Dong, Z., Xing, S.-Y., Zhang, J.-Y., & Zhou, X.-Z. (2020). 14-Day Repeated Intraperitoneal Toxicity Test of Ivermectin Microemulsion Injection in Wistar Rats. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, Artículo 598313. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.598313>
- Drozdzał, S., Rosik, J., Lechowicz, K., Machaj, F., Kotfis, K., Ghavami, S., & Łos, M. J. (2020). FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. *Drug Resistance Updates*, 53, Artículo 100719. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100719>
- Elzoghby, R., Amin, A., Hamouda, A., & Fatah, A. (2015). Toxicological and pathological studies of Ivermectin on male albino rats. *Journal of American Science*, 11(3), 73-83. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.0625>
- Gérard, A., Romani, S., Fresse, A., Viard, D., Parassol, N., Granvullemin, A., ... & Drici, M. D. (2020). "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies*, 75(4), 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>
- Gomes, C., Ruiz-Roldán, L., Mateu, J., Ochoa, T. J., & Ruiz, J. (2019). Azithromycin resistance levels and mechanisms in Escherichia coli. *Scientific reports*, 9(1), 6089. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42423-3>
- Gras, M., Gras-Champel, V., Moragny, J., Delaunay, P., Laugier, D., Masmoudi, K., & Liabeuf, S. (2021). Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 79(5), 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.02.003>
- Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of antibiotics*, 73(9), 593-602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- Higashihara, N., Shiraiishi, K., Miyata, K., Oshima, Y., Minobe, Y., & Yamasaki, K. (2007). Subacute oral toxicity study of bisphenol F based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". *Archives of toxicology*, 81, 825-832. <https://doi.org/10.1007/s00204-007-0223-4>
- Instituto Nacional de Estadística. (2019). *Principales Resultados del Censo 2018 en Guatemala*.

- <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/09/Resultados-Censo-Septiembre-2019.pdf>
- Jaiswal, J., LoSchiavo, C., & Perlman, D. C. (2020). Disinformation, Misinformation and Inequality-Driven Mistrust in the Time of COVID-19: Lessons Unlearned from AIDS Denialism. *AIDS and Behavior*, 24(10), 2776-2780. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02925-y>
- Kobuchi, S., Fujita, A., Kato, A., Kobayashi, H., Ito, Y., & Sakaeda, T. (2020). Pharmacokinetics and lung distribution of macrolide antibiotics in sepsis model rats. *Xenobiotica*, 50(5), 552-558. <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1654633>
- Kunimatsu, T., Yamada, T., Miyata, K., Yabushita, S., Seki, T., Okuno, Y., & Matsuo, M. (2004). Evaluation for reliability and feasibility of the draft protocol for the enhanced rat 28-day subacute study (OECD Guideline 407) using androgen antagonist flutamide. *Toxicology*, 200(1), 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.03.007>
- Lankas, G. R., Minsker, D. H., & Robertson, R. T. (1989). Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 27(8), 523-529. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(89\)90048-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(89)90048-3)
- Leidy, H. J., Clifton, P. M., Astrup, A., Wycherley, T. P., Westterp-Plantenga, M. S., Luscombe-Marsh, N. D., Woods, S. C., & Mattes, R. D. (2015). The role of protein in weight loss and maintenance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(6), 1320S-1329S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.084038>
- Lister, C. F., & McLean, A. E. M. (1997). Inhibition of DNA synthesis by paracetamol in different tissues of the rat in vivo. *Toxicology*, 116(1-3), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(96\)03521-4](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(96)03521-4)
- Martinez-Folgar, K., Alburez-Gutierrez, D., Paniagua-Avila, A., Ramirez-Zea, M., & Bilal, U. (2021). Excess Mortality during the COVID-19 Pandemic in Guatemala. *American Journal of Public Health*, 111(10), 1839-1846. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306452>
- Medina, N., Alastruey-Izquierdo, A., Bonilla, O., Ortíz, B., Gamboa, O., Salazar, L. R., Mercado, D., Pérez, J. C., Denning, D. W., Arathoon, E., & Rodriguez-Tudela, J. L. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on HIV care in Guatemala. *International Journal of Infectious Diseases*, 108, 422-427. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.011>
- Meneses-Navarro, S., Freyermuth-Enciso, M. G., Pelcastre-Villafuerte, B. E., Campos-Navarro, R., Meléndez-Navarro, D. M., & Gómez-Flores-Ramos, L. (2020). The challenges facing indigenous communities in Latin America as they confront the COVID-19 pandemic. *International Journal for Equity in Health*, 19(1), Artículo 63. <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01178-4>
- Miñan-Tapia, A., Conde-Escobar, A., Calderon-Arce, D., Cáceres-Olazo, D., Peña-Rios, A. J., & Carlos Donoso-Romero, R. (2020). *Factores asociados a la automedicación con fármacos relacionados a COVID-19 en estudiantes de ciencias de la salud de una ciudad peruana*. SciELO Preprints. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1225>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020). Comunicación 3: Kit de medicamentos para COVID-19. https://medicamentos.mspas.gob.gt/phocadownload/Comunicados2020/KIT_DE_MEDICAMENTOS_PARA_COVID-1.pdf
- Nasir, M., Chowdhury, A. S. M. S., & Zahan, T. (2020). Self-medication during COVID-19 outbreak: A cross sectional online survey in Dhaka city. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 9(9), 1325-1330. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20203522>
- Neupane, N. P., Das, A. K., Singh, A. K., & Verma, A. (2020). Off Label Medication to Combat COVID-19: Review Results to Date. *Coronaviruses*, 2(4), 496-506. <https://doi.org/10.2174/2666796701999200729145342>
- O'Brien, P. J., Slaughter, M. R., Swain, A., Birmingham, J. M., Greenhill, R. W., Elcock, F., & Bugelski, P. J. (2000). Repeated acetaminophen dosing in rats: Adaptation of hepatic antioxidant system. *Human and Experimental Toxicology*, 19(5), 277-283. <https://doi.org/10.1191/096032700678815918>
- O'Reilly, T., Kunz, S., Sande, E., Zak, O., Sande, M. A., & Täuber, M. G. (1992). Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of

- treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36(12), 2693-2697. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.36.12.2693>
- Organization for Economic Co-operation and Development. (2008). Test No. 407:: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 4. <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>.
- Pang, K. S., Barker, F., Simard, A., Schwab, A. J., & Goresky, C. A. (1995). Sulfation of acetaminophen by the perfused rat liver: The effect of red blood cell carriage. *Hepatology*, 22(1), 267-282. [https://doi.org/10.1016/0270-9139\(95\)90381-X](https://doi.org/10.1016/0270-9139(95)90381-X)
- Paniagua-Ávila, A., Ramírez, D. E., Barrera-Pérez, A., Calgua, E., Castro, C., Peralta-García, A., Mascayano, F., Susser, E., Alvarado, R., & Puac-Polanco, V. (2022). La salud mental de los trabajadores de salud en Guatemala durante la pandemia de COVID-19: resultados de base del estudio de cohortes HÉROES. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, Artículo e79. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2022.79>
- Paumgartten, F. J. R., & de Oliveira, A. C. A. X. (2020). Off label, compassionate and irrational use of medicines in covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciencia e Saude Coletiva*, 25(9), 3413-3419. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16792020>
- Reimschuessel, R. (2001). A fish model of renal regeneration and development. *ILAR Journal*, 42(4), 285-291. <https://doi.org/10.1093/ilar.42.4.285>
- R Core Team. (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing (Versión 4.2.0.) [Software]. <https://www.R-project.org/>
- Schiødt, F. V., Rochling, F. A., Casey, D. L., & Lee, W. M. (1997). Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *New England Journal of Medicine*, 337(16), 1112-1118. DOI: 10.1056/NEJM199710163371602
- Shojaei, A., & Salari, P. (2020). COVID-19 and off label use of drugs: An ethical viewpoint. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(2), 789-793. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00351-y>
- Stockham, S., & Scott, M. (2008). *Fundamentals of Veterinay Clinical Pathology* (2nd. ed.). Blackwell Publishing.
- Tejada, S. F., & Medina-Neira, D. (2020). La automedicación promovida por medios de comunicación, un peligro con consecuencias en tiempos de crisis de salud Pública por la COVID-19. *Revista Cubana de Informacion en Ciencias de la Salud*, 31(3), Artículo e1632. <http://scielo.sld.cu/pdf/ics/v31n3/2307-2113-ics-31-03-e1632.pdf>
- Trailović, S. M., & Nedeljković, J. T. (2011). Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(5), 591-599. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0424>
- Traynor, J., Mactier, R., Geddes, C. C., & Fox, J. G. (2006). How to measure renal function in clinical practice. *British Medical Journal*, 333(7571), 733-737. <https://doi.org/10.1136/bmj.38975.390370.7C>
- Tunde, E., & Ore, A. (2014). Influence of Azithromycin Treatment on Hepatic Lipid Peroxidation and Antioxidant Defence Systems of Rats. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 4(2), 240-256. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2000.pto870601.x>
- Waker, R., Racz, W., & Francis McElligott, T. (1985). Acetaminophen Induced Hepatotoxic Congestion in Mice. *Hepatology*, 5(2), 233-240.
- Wickham, H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2016. <https://ggplot2.tidyverse.org>
- World Health Organization. (2020). Off-label use of medicines for COVID-19. In World Health Organisation (Issue March, pp. 3-5). <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>

Técnicas estadísticas utilizadas en la comparación de métodos cuantitativos de medición

Statistical techniques used in method comparison for quantitative measurements

Jorge Nave ¹, Federico Nave ^{2*}

¹Facultad de Ciencias Químicas y Biológicas, Universidad Mariano Gálvez de Guatemala

²Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: fedenave@profesor.usac.edu.gt

Recibido: 07 de junio 2022 / Revisión: 02 de septiembre 2022 / Aceptado: 06 de enero 2023

Resumen

La comparación de métodos cuantitativos de medición es una práctica importante en las áreas de salud y científico-tecnológica, así como en todo caso en el que se realizan procedimientos de medición, permite analizar muestras por el método del cual se desea conocer su desempeño analítico y por el método de referencia u otro probadamente efectivo, para determinar si pueden obtenerse los mismos resultados. Se debe considerar un procedimiento de muestreo adecuado, utilizando un diseño pareado, en el cual cada muestra debe ser analizada por ambos métodos y establecer que la variable medida cumpla con los requisitos necesarios para poder aplicar estadísticos adecuados a variables cuantitativas. Para el análisis de estas comparaciones se debe evaluar la reproducibilidad de los métodos en términos de confiabilidad y concordancia, así como un análisis de regresión que brindará información sobre los errores proporcional, constante y aleatorio, mediante el análisis de la pendiente, la intersección y la desviación estándar de los residuos, respectivamente. Las técnicas más apropiadas para la comparación de métodos cuantitativos deben considerar una combinación que incluya el procedimiento de Bland y Altman para concordancia, el coeficiente de correlación intraclase o coeficiente de correlación de concordancia para evaluar confiabilidad y al menos una técnica de regresión (regresiones lineal ordinaria, Deming o Passing-Bablok), debiéndose reportar todos los elementos necesarios para su interpretación y así tener la mejor información estadística para tomar decisiones sobre la reproducibilidad e intercambiabilidad de los métodos; en ninguna circunstancia debe usarse el coeficiente de correlación de Pearson.

Palabras clave: Reproducibilidad, confiabilidad, concordancia, acuerdo, Bland-Altman

Abstract

The methods comparison for quantitative measurements is an important practice both in the health and scientific-technological areas, as well as in any case in which measurement procedures are carried out, it allows the analysis of samples by the method whose analytical performance is desired, and by the method of reference or another that has proven effectiveness, to determine if the results can be alike. An adequate sampling procedure should be considered, using a paired design, in which each sample must be analyzed by both methods and establishing that the variable measured meets the requirements in order to apply adequate statistics for quantitative variables. For the analysis of these comparisons, the reproducibility of the methods should be evaluated in terms of reliability and agreement, as well as a regression analysis that will provide useful information on the proportional, constant and random errors, through the analysis of the slope, the intercept and the standard deviation of the residuals, respectively. The most appropriate techniques for comparing quantitative methods should consider a combination that includes the Bland and Altman procedure for concordance, the intraclass correlation coefficient or concordance correlation coefficient to assess reliability, and at least one regression technique (ordinary linear, Deming or Passing-Bablok regressions), all the elements necessary for its interpretation must be reported and thus have the best statistical information to take decisions on the reproducibility and interchangeability of the methods; under no circumstances the Pearson's correlation coefficient should be used.

Keywords: Reproducibility, reliability, concordance, agreement, Bland-Altman



Introducción

La comparación de métodos cuantitativos de medición se refiere a analizar muestras por el método del cual, se desea conocer su desempeño analítico y por el método de referencia u otro probadamente efectivo o preexistente en el laboratorio, lo cual es una práctica importante en medicina, laboratorios e investigaciones en general. Las razones de estas comparaciones pueden ser muy diversas, cambio de marca o de aparatos, aspectos económicos, rapidez o mayor accesibilidad y lo que se quiere responder es, si los dos métodos concuerdan lo suficientemente bien en sus mediciones para justificar el cambio y si pueden usarse indistintamente (Bartko, 1994; Bland & Altman, 1995b; Chen & Kao, 2021; Stevens et al., 2017). Otra razón para realizar estas comparaciones es cuando se desarrolla un nuevo método de medición, ya que se hace necesario comparar su desempeño con un método preexistente (McDemid, 2021; Morgan & Aban, 2016; Rojas et al., 2016). Debe haber evidencia que un nuevo método de medición funciona bien antes de que pueda ser usado en la práctica, sin embargo, no existe una definición clara de lo que se considera satisfactorio o lo que es un buen rendimiento (Altman, 2009). Siempre que el rendimiento del ensayo o método analítico sea estable, las diferencias sistemáticas observadas en la comparación de métodos se reflejan en los resultados cuando se utilizan muestras clínicas o de campo, lo que permite su aplicación al mundo real (Kalaria et al., 2022).

Lo que se quiere determinar es si las medidas de ambos métodos están lo suficientemente cerca de tal manera que uno pueda reemplazar al otro con suficiente precisión (Altman & Bland, 1983; Bartlett & Frost, 2008). La forma usual de efectuar estos estudios es realizar simultáneamente observaciones por ambos métodos en la misma muestra, comparar los valores obtenidos e investigar las fuentes de error o sesgo analítico (Bland & Altman, 1995b; Jensen & Kjølgaard-Hansen, 2006); específicamente, se debe obtener información sobre la naturaleza proporcional y constante del error sistemático y cuantificar el error aleatorio entre los métodos (Westgard, 1998). Por lo tanto, estos estudios permiten la investigación de las diferencias pareadas y estimar su reproducibilidad en términos de confiabilidad y concordancia (Bartlett & Frost, 2008).

Se debe analizar la confiabilidad, investigando el error analítico total, que es la suma del error aleatorio y el error sistemático, ya que ningún método propor-

ciona una medición inequívocamente correcta; por otra parte, también se debe evaluar la concordancia o grado de acuerdo entre ambos métodos, es decir el estudio estadístico del comportamiento de las diferencias entre las mediciones, lo que bajo condiciones ideales se reflejaría en que las diferencias fueran iguales a 0, es decir que las medidas obtenidas por un método u otro, darán exactamente el mismo resultado (Bartlett & Frost, 2008; Giavarina, 2015; Jensen & Kjølgaard-Hansen, 2006).

A través del tiempo, se han desarrollado y utilizado diversas técnicas estadísticas para probar la confiabilidad y concordancia de métodos o procedimientos que generan resultados cuantitativos, pero responder qué método es el mejor, aún es tema de debate ya que casi todas las técnicas que se han propuesto han sido criticadas (Zaki et al., 2012). El análisis inapropiado de los estudios de comparación de métodos conlleva a conclusiones incorrectas acerca del rendimiento del método o instrumento que se está evaluando (Bland & Altman, 1995b; Zaki et al., 2012). El conocimiento de la metodología estadística correcta para realizar la comparación de métodos es un campo que debe considerarse de importancia y que va más allá de lo académico (McDemid, 2021), ya que se han publicado muchos artículos con aplicación incorrecta de técnicas que son reproducidas por otros investigadores (Altman & Bland, 1983). Se ha demostrado que la revisión por pares no ha impedido la publicación de artículos con técnicas estadísticas inapropiadas, ya que muchas veces estas son replicadas simplemente porque se presentan en la literatura (Altman, 2009).

Lo anterior ha sido demostrado a través de estudios de síntesis del conocimiento relacionados con revisiones de literatura científica sobre el uso de técnicas estadísticas en la comparación de métodos de medición, en los que con frecuencia se observan deficiencias y errores en la ejecución e interpretación de las técnicas estadísticas, así como aplicaciones inadecuadas (Abu-Arafeh et al., 2016; Berthelsen & Nilsson, 2006; Chhapola et al., 2015; Dewitte et al., 2002; Gerke, 2020a; Mantha et al., 2000; Zaki et al., 2012; Zaki, Bulgiba, Nordin et al., 2013).

El objetivo de esta revisión es presentar un resumen de las principales técnicas estadísticas aplicables para evaluar la confiabilidad y concordancia de métodos cuantitativos de medición que puedan ser de utilidad en el campo de trabajo del área médica y científico tecnológica cuando se miden variables cuantitativas y se tenga que evaluar alguna nueva metodología, equipos o juegos de reactivos. Cada técnica se ha desa-

rollado explicando sus fundamentos, características, limitaciones y proporcionando algunos lineamientos clave para su correcta aplicación e interpretación; en lo que corresponde a confiabilidad se presentan los coeficientes de correlación intraclase (CCI) y coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC); para evaluar la concordancia, el procedimiento gráfico de Bland y Altman y sus límites de concordancia, así como la prueba de sesgo (t pareada) y el análisis de regresión como una técnica complementaria. Se presenta una sección dedicada a aclarar las razones por las cuales en la comparación de métodos cuantitativos no debe realizarse la correlación de Pearson.

Contenido

Comparación estadística de métodos cuantitativos

Reproducibilidad (confiabilidad y concordancia)

En el campo de la comparación de métodos, así como en validación y en control de calidad, en los que se miden variables cuantitativas, existen muchos términos que se han usado indistintamente sin una clara diferencia entre ellos; tal es el caso de confiabilidad, fiabilidad, repetibilidad, reproducibilidad y concordancia (Bartlett & Frost, 2008; de Vet et al., 2006; Hernaez, 2015), así como exactitud, precisión, validez y generalización (*generalizability*) (Barnhart et al., 2007). Varios autores coinciden en que la forma estadística más apropiada para comparar métodos es realizando el análisis de la reproducibilidad (Bartlett & Frost, 2008; Hernaez, 2015; Lin, 1989; Martelli Filho et al., 2005; Rojas et al., 2016; Watson & Petrie, 2010); esta se refiere al análisis de la variación en las mediciones realizadas sobre un material de prueba idéntico, pero en diferentes condiciones (Bartlett & Frost, 2008; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006), las cuales pueden deberse a diferentes operadores, instrumentos, laboratorios, intervalos de tiempo o métodos de medición (Hernaez, 2015; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006), pero específicamente en la comparación de métodos, lo que se evalúa es si estos producen esencialmente el mismo resultado (de Vet et al., 2006).

Cuando se realizan dos mediciones que supuestamente deben ser iguales, pero las condiciones son diferentes, la diferencia entre estos valores se conoce

como error de medición, cuyos componentes generalmente se desconocen, por lo que solo es posible estimar la cantidad de la medición que sea atribuible al error y la cantidad que representa una lectura precisa, lo cual constituye una medida de confiabilidad (Bruton et al., 2000). Por lo tanto, la confiabilidad mide la consistencia de dos lecturas obtenidas por dos instrumentos o métodos diferentes, pero en condiciones distintas, refiriéndose entonces a la reproducibilidad de los datos de evaluación o de los resultados (Barnhart et al., 2007; Cortés-Reyes et al., 2010; Downing, 2004; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006), la cual depende de la variabilidad que se presente en la muestra (Hernaez, 2015).

La concordancia describe hasta qué punto las variables miden la misma entidad, atributo o resultado en el mismo nivel de medición, mide qué tan cerca están las puntuaciones para las mediciones repetidas y está relacionada con el error de medición, definido como sistemático y aleatorio (Hernaez, 2015; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Watson & Petrie, 2010). En un estudio de comparación de métodos, habrá diferencias debido a la variabilidad inherente en cada uno de los métodos de medición, así como un posible sesgo entre las mediciones de los métodos (Bartlett & Frost, 2008; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006). La concordancia entre las mediciones es una característica de los métodos de medición involucrados y de su rango analítico, que no depende de la población en la que se realizan las mediciones (Bartlett & Frost, 2008). Si las mediciones de los dos métodos se realizan en la misma métrica o escala, es posible cuantificar su concordancia (Bartlett & Frost, 2008; Hernaez, 2015; Vetter & Schober, 2018), la que se puede definir como el grado en que dos o más observadores, métodos, técnicas u observaciones están de acuerdo sobre la misma variable medida, evaluándose qué tan similares o cercanas están las lecturas, lo que es útil para evaluar la reproducibilidad de un ensayo, instrumento o método (Barnhart et al., 2007; Bartlett & Frost, 2008; Cortés-Reyes et al., 2010; Lin, 1989, 1992; Rojas et al., 2016).

Se han desarrollado técnicas estadísticas que miden la confiabilidad (*reliability*) y las que miden concordancia (*agreement*). Dentro de los parámetros de confiabilidad para variables cuantitativas continuas se pueden utilizar los llamados índices escalados, como los CCI y el CCC. En tanto que, entre los parámetros de concordancia para variables continuas están el gráfico de Bland y Altman con el cálculo de límites de concordancia y la prueba de t pareada o prueba de sesgo. Los parámetros de confiabilidad tienen un

valor adimensional en una escala entre 0 y 1 (de allí el término de escalados), mientras que los parámetros de concordancia se expresan en la escala real de medición y se les denomina no escalados (Bruton et al., 2000; de Vet et al., 2006; Hernaez, 2015; Rojas et al., 2016).

La confiabilidad y la concordancia no son propiedades fijas de los instrumentos o métodos de medición, sino que son el producto de las interacciones entre estos, los sujetos u objetos que se miden y el contexto de la evaluación. Las estimaciones de confiabilidad y concordancia se ven afectadas por diversas fuentes de variabilidad en el entorno de medición y el enfoque estadístico (Kottner et al., 2011).

Técnicas estadísticas para evaluar la confiabilidad

CCI: Aunque originalmente la correlación intraclass fue definida por Galton en 1889 (Barnhart et al., 2007), el concepto moderno del CCI fue introducido por el estadístico Ronald A. Fisher en 1950, consistente en una modificación del coeficiente de correlación de Pearson, definido como la correlación que se obtiene de mediciones divididas en clases o grupos que están relacionados, en las que se puede determinar la media aritmética (en adelante simplemente media o promedio) y desviación estándar, que son distintas para las dos clases (Koo & Li, 2016; Liljequist et al., 2019).

Varios autores coinciden en que es la técnica más apropiada para determinar la confiabilidad cuando se comparan dos métodos de medición (Barnhart et al., 2007; Bartko, 1994; Cortés-Reyes et al., 2010; Hernaez, 2015; Koo & Li, 2016; Liljequist et al., 2019; Vetter & Schober, 2018; Watson & Petrie, 2010).

A pesar que cuando se menciona el CCI se hace en singular, la realidad es que se han desarrollado diversas formas de cálculo tanto por métodos paramétricos como no paramétricos, que han resultado en al menos 10 índices, los cuales implican distintos supuestos en sus cálculos que pueden dar diferentes resultados cuando se aplican al mismo conjunto de datos, también las formas de informar los CCI pueden variar entre investigadores y darán lugar a diferentes interpretaciones (Koo & Li, 2016; Kusunoki et al., 2009; Müller & Büttner, 1994; Vetter & Schober, 2018).

Varias versiones de CCI han evolucionado a partir del análisis de varianza (ANOVA por sus siglas en inglés) de dos vías, donde las muestras de sujetos son medidas por los mismos evaluadores múltiples, utilizando el término de “evaluadores” en un sentido am-

plio, que abarca no solamente a evaluadores humanos, sino también a dispositivos o métodos de medición. Se tiene entonces que el CCI mide la reproducibilidad intra e interevaluadores; es decir, la reproducibilidad intra evaluadores será la medida de la variabilidad observada dentro de las muestras y la reproducibilidad interevaluadores, será la medida de variabilidad entre los evaluadores o más ampliamente, los métodos de medición (Koo & Li, 2016; Müller & Büttner, 1994). El CCI evalúa el tamaño de los componentes de la varianza entre clases y dentro de estas, describiendo la proporción de la variación total, la cual es explicada por las diferencias entre las clases (evaluadores, observadores, instrumentos o métodos de medición), representando la varianza entre los pares de valores medidos por cada evaluador o método, expresada como una proporción de la varianza total de las observaciones (Watson & Petrie, 2010).

El CCI que mejor se ajusta para la comparación de métodos cuantitativos, es aquel que considera que las muestras a analizar representan una muestra aleatoria de la población que será estudiada, en tanto que los métodos e instrumentos que se emplearán en la investigación, constituyen elementos fijos en el diseño, dado que no cambian. Esto representa un planteamiento que, en términos de diseños experimentales, se denomina modelo de efectos mixtos, lo que determina el tipo de ICC que se debe usar, ya que su definición matemática deriva del modelo de ANOVA de dos vías para efectos mixtos sin interacción, propuesto originalmente por Shrout y Fleiss (Koo & Li, 2016; Liljequist et al., 2019).

Este modelo de efectos mixtos de dos factores para el cálculo del CCI, es el que debe utilizarse en el estudio de confiabilidad para la evaluación de métodos de medición, en los cuales la misma muestra se evalúa por dos métodos, constituyendo lo que en diseños experimentales se denomina medidas repetidas (en este caso, emparejadas o en bloques), dichos métodos constituyen el efecto fijo del modelo, en tanto que, las muestras obtenidas de la población constituyen el elemento aleatorio (Barnhart et al., 2007; Koo & Li, 2016; Liljequist et al., 2019; Manterola et al., 2018).

La forma matemática para el cálculo del CCI a partir de un modelo de efectos mixtos, se desarrolla como ya se mencionó, del resultado del ANOVA sin interacción, que considera dos componentes: la variabilidad debida a las diferencias que se dan dentro de los sujetos o muestras y la debida a las diferencias entre los evaluadores, instrumentos o métodos de medición que se están comparando. A estas fuentes de variación se le suman los residuos que representan la

variación no explicada. De la tabla del ANOVA, se utilizan entonces los valores denominados cuadrado medio (CM), que son los estimadores de las varianzas de estos componentes. Varios autores han compilado las diversas fórmulas para el cálculo de los coeficientes de correlación intraclase, entre las que se incluye la que corresponde al modelo de efectos mixtos o de medidas repetidas para la comparación de métodos (Koo & Li, 2016; Kusunoki et al., 2009; Liljequist et al., 2019), la cual se presenta a continuación utilizando una nomenclatura aplicada a la comparación de métodos:

Elementos generales:

- Número de métodos a comparar (k)
- Número de muestras a analizar (n)

Fuentes de variación:

- Muestras (provenientes de pacientes o sujetos de estudio)
- Métodos (métodos de medición que se están comparando)
- Residuo (error, variación no explicada o debida al azar)

Parámetros del modelo (varianzas):

- $\sigma^2_{muestras}$
- $\sigma^2_{métodos}$
- $\sigma^2_{residuo}$
- $\sigma^2_{total} = \sigma^2_{muestras} + \sigma^2_{métodos} + \sigma^2_{residuo}$

Estimadores de las varianzas (según el resultado del ANOVA):

- Cuadrado medio de las muestras ($CM_{muestras}$)
- Cuadrado medio de los métodos ($CM_{métodos}$)
- Cuadrado medio del residuo ($CM_{residuo}$)

Formula de definición:

$$\rho = \frac{\sigma^2_{muestras}}{\sigma^2_{muestras} + \sigma^2_{métodos} + \sigma^2_{residuo}}$$

Fórmula operativa a partir del resultado del ANOVA:

$$CCI = \frac{CM_{muestras} - CM_{residuo}}{CM_{muestras} + (k - 1)CM_{residuo} + \left(\frac{k}{n}\right)(CM_{métodos} - CM_{residuo})}$$

Los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, donde el 0 indica ausencia de confiabilidad (reproducibilidad entre métodos) y el 1, la confiabilidad absoluta de los resultados obtenidos (Koo & Li, 2016); aunque el CCI puede ser negativo, su interpretación sigue sin estar clara (Costa-Santos et al., 2011), se ha considerado que un valor negativo no tiene legitimidad teórica (Giraudeau, 1996), es inverosímil (Gulliford et al., 2005) o se trata de una mala y desafortunada estimación (Liljequist et al., 2019). Para su interpretación se han utilizado diversas escalas sobre lo que representan los valores del coeficiente, algunas de ellas como analogía a la interpretación del coeficiente *kappa* para evaluar concordancia entre métodos de respuesta categórica, como por ejemplo la escala de Fleiss y colaboradores (2003) con tres clasificaciones y la de Landis y Koch con seis clasificaciones (Mandeville, 2005); sin embargo, la escala propuesta por Koo y Li de cuatro clasificaciones, es la más apropiada, ya que fue desarrollada específicamente para interpretar el CCI en términos de confiabilidad aplicada a métodos cuantitativos, estableciendo que valores inferiores a .50 indican una confiabilidad pobre, entre .50 y .75 confiabilidad moderada, entre .75 y .90 buena confiabilidad y superiores a .90 excelente confiabilidad, entendiéndose como confiabilidad la reproducibilidad entre métodos (Koo & Li, 2016; Liljequist et al., 2019).

No debe perderse de vista que la estimación del CCI obtenida de un estudio de confiabilidad es solo un valor esperado del verdadero CCI, por lo que es necesario realizar el cálculo de un intervalo de confianza y probar si el valor del CCI obtenido excede significativamente los valores sugeridos mencionados anteriormente usando inferencia estadística, es decir, pruebas de hipótesis (Koo & Li, 2016).

Limitaciones: La restricción o limitación más importante al uso del CCI es que se trata de una prueba paramétrica derivada del análisis de varianza y, por lo tanto, se debe considerar que es aplicable únicamente bajo condiciones de normalidad de las distribuciones de las variables, igualdad de varianzas (homocedasticidad), independencia entre los errores producidos por los evaluadores (Barnhart et al., 2007; Müller &

Büttner, 1994) y por tratarse de un diseño de medidas repetidas, en el caso que se realicen varias repeticiones de las medidas al menos con uno de los métodos, se debe cumplir con el principio de esfericidad, es decir que las variaciones de las diferencias entre todos los pares no sean diferentes (Mishra et al., 2019; Oleson et al., 2019). Los resultados obtenidos mediante el CCI están expresados en términos absolutos, no en la escala de medición; sin embargo, la escala de medición sí influye grandemente en el resultado del coeficiente, ya que cuanto más amplio sea el rango de medición, mejor será el resultado; así también, el CCI se ve afectado por la presencia de valores atípicos (Müller & Büttner, 1994).

CCC o coeficiente de Lin: Fue desarrollado como un nuevo índice para evaluar la confiabilidad de un ensayo, instrumento o método, por medio de la reproducibilidad; en su nombre se indica el término “concordancia”, debido a que para su cálculo es necesario determinar las diferencias entre mediciones, incluyendo una estimación de precisión y exactitud, asegurándose que este coeficiente es superior al CCI (Akoglu, 2018; Cortés-Reyes et al., 2010; Lin, 1989, 1992).

El CCC evalúa el grado de acuerdo entre dos lecturas de la misma muestra, modificando el coeficiente de correlación de Pearson al evaluar no solo qué tan cerca están los datos de la línea de mejor ajuste, sino también qué tan lejos se encuentran de la línea de 45° a través del origen, esta línea de 45° representa el acuerdo perfecto cuando los resultados de un método se gra-

ficar contra el otro; es decir, que mide el grado en que los pares caen en la línea de 45°, siendo un producto de la cantidad de acuerdo entre los evaluadores (métodos de medición) y el coeficiente de correlación de Pearson (Cortés-Reyes et al., 2010; Lin, 1989; Vetter & Schober, 2018; Watson & Petrie, 2010). El CCC se ve afectado entonces por el alejamiento de los datos de la línea de acuerdo perfecto y también por las diferencias en las lecturas entre ambos métodos (Figura 1).

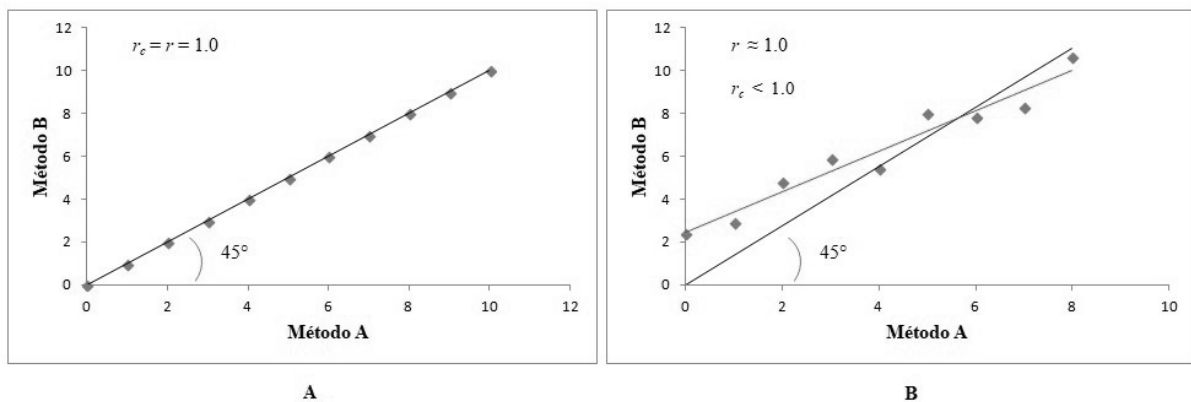
Para su cálculo, Lin determinó que si cada par de mediciones en n muestras independientes, y_1 y y_2 , están en perfecto acuerdo, la suma de las diferencias al cuadrado entre ambas sería 0, considerando además las variaciones de los métodos individuales y de sus diferencias, desarrollando las correspondientes fórmulas de definición y operativa (Carrasco & Jover, 2004; Lin, 1989; Nickerson, 1997; Watson & Petrie, 2010).

Parámetros del modelo:

- μ_1 (Promedio poblacional de las mediciones del método 1)
- μ_2 (Promedio poblacional de las mediciones del método 2)
- σ^2_1 (Varianza poblacional de las mediciones del método 1)
- σ^2_2 (Varianza poblacional de las mediciones del método 2)
- σ_{12} (Desviación estándar poblacional común para ambos métodos)

Figura 1

A. Acuerdo perfecto, los datos observados no presentan diferencia entre los métodos y están en la línea de 45°. B. Alejamiento de los datos de la línea de acuerdo y diferencias en las mediciones por ambos métodos.



Estimadores del modelo:

- \bar{y}_1 (Promedio de las mediciones observadas por el método 1)
- \bar{y}_2 (Promedio de las mediciones observadas por el método 2)
- s^2_1 (Varianza de las mediciones observadas por el método 1)
- s^2_2 (Varianza de las mediciones observadas por el método 2)
- s^2_d (Varianza de las diferencias entre las observaciones del método 1 menos las observaciones del método 2)

Fórmula de definición:

$$\rho_c = \frac{2\sigma_{12}}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + (\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Fórmula operativa:

$$r_c = \frac{s_1^2 + s_2^2 - s_d^2}{s_1^2 + s_2^2 + (\bar{y}_1 - \bar{y}_2)^2}$$

El resultado del CCC puede variar de 0 a ± 1 , similar al coeficiente de correlación de Pearson. Un valor del CCC de +1 corresponde a un acuerdo perfecto, mientras que, por el contrario, un valor CCC de -1 corresponde a un acuerdo negativo perfecto (discordancia), y un valor de 0 corresponde a falta de acuerdo (Camacho-Sandoval, 2008; Liu et al., 2016; Vetter & Schober, 2018); en términos prácticos, la discordancia (valores negativos del CCC) resulta inverosímil en un problema real, puesto que los procedimientos que se evalúan pretenden medir la misma característica (Carrasco & Jover, 2004). Lo anterior significa que cuando todos los datos obtenidos por ambos métodos caen sobre la línea de acuerdo, habrá reproducibilidad perfecta, por lo que el coeficiente determina el grado de dicha reproducibilidad, como lo refiere Lin (Cortés-Reyes et al., 2010).

En cuanto a la interpretación de los valores que puede tener el CCC, no se han propuesto muchas alternativas respecto a qué representan en términos de confiabilidad. El primer intento lo desarrolló Altman, sugiriendo que debería interpretarse como otros coeficientes de correlación como el de Pearson, con criterios

de $< .20$ como pobre y $> .80$ como excelente (Akoglu, 2018). Sin embargo, fue McBride (2005) quien propuso una clasificación basada en criterios muy similares a los desarrollados por Landis y Koch, aunque de una forma más exigente, ya que el acuerdo será considerado casi perfecto para valores mayores a .99; sustancial, de .95 a .99; moderada, de .90 a .95 y pobre cuando está por debajo de .90.

Al igual que en el caso de otros coeficientes de correlación, se puede (y es deseable) realizar algún tipo de inferencia a partir del valor puntual del CCC, como el cálculo de intervalos de confianza o contrastar hipótesis, hay que tener en cuenta que los procedimientos derivados para este fin dan por supuesto que las dos variables medidas deben tener una distribución normal y ser homocedásticas (Carrasco & Jover, 2004; Lin, 1992).

El CCC presenta la ventaja que su cálculo es sencillo, fácil de usar e interpretar, lo que le confiere las propiedades deseables para la evaluación de la confiabilidad (reproducibilidad), es un estadístico robusto incluso con tamaños de muestra pequeños (Camacho-Sandoval, 2008; Lin, 1989). Además, el CCC no asume una media común para las mediciones de los métodos al principio, ni tampoco el modelo de efectos mixtos en el diseño, ya que depende directamente de los promedios y varianzas de las mediciones de cada evaluador o método y sus correspondientes diferencias (Hernaes, 2015; Liu et al., 2016).

Limitaciones: El CCC considera solamente los efectos fijos de los evaluadores o métodos de medición (Nickerson, 1997). Varios estudios comparativos del CCC con distintos diseños y modelos del CCI, han concluido que el CCC propuesto originalmente es similar al CCI, contrario a lo que creía Lin que era superior (Barnhart et al., 2007; Hernaes, 2015; Kusunoki et al., 2009); incluso, los estudios de simulación y las consideraciones teóricas, muestran que el CCC se comporta de manera bastante similar a un CCI y, por lo tanto, ambos coeficientes pueden ser utilizados indistintamente para efectos de comparación de métodos (Müller & Büttner, 1994). Otra limitación del CCC en su cálculo original, es que solo se puede aplicar para comparar dos evaluadores o métodos a la vez y que no considera la posibilidad de realizar réplicas de las mediciones de las muestras por uno o ambos métodos (Vetter & Schober, 2018). No está de más recordar que no siempre ni para todos los casos hay un consenso acerca de qué valores deberían considerarse como criterios de interpretación para este coeficiente (Cortés-Reyes et al., 2010).

Métodos estadísticos para evaluar la concordancia

Análisis de las diferencias individuales y límites de concordancia (método de Bland y Altman):

En 1983, Bland y Altman describieron una técnica para analizar estudios de comparación de métodos, la cual se basó en los trabajos de Oldham (1962), quien casi dos décadas antes, había propuesto una forma de análisis, basándose en las diferencias entre dos mediciones que evita la correlación que se da por estar midiendo dos veces a los mismos individuos (o muestras), proponiendo que la mejor solución era utilizar las funciones de las medidas repetidas dadas por polinomios ortogonales, que en el caso de dos mediciones, estas corresponden a la media de las dos observaciones y su diferencia (Ludbrook, 2010; Oldham, 1962).

Bland y Altman han escrito gran cantidad de artículos sobre su método, presentando ejemplos y modificaciones para resolver algunos inconvenientes que fueron surgiendo a medida que tanto ellos, como otros autores señalaran; al mismo tiempo que ahondaron en argumentación sobre el uso incorrecto de la correlación de Pearson, análisis de regresión y coeficiente de correlación intraclase para la comparación de métodos de medición (Bland & Altman, 1990, 1995b). En su trabajo original publicado como Altman y Bland (1983), propusieron graficar las diferencias entre los valores resultantes de los dos métodos de medición frente a los promedios de esos valores; sin embargo, no fue sino hasta en 1986 que publicaron un artículo específicamente orientado a evaluar la concordancia entre dos métodos de medición clínica, en el que introdujeron el concepto de límites de concordancia como complemento a la gráfica, el cálculo de un intervalo de confianza del 95% de dichos límites para estimar su precisión y la transformación logarítmica cuando no se logra la independencia entre los dos índices que se grafican (Bland & Altman, 1986). El trabajo de Bland y Altman que fuera publicado en la revista *Lancet*, ha sido uno de los más citados en la literatura médica de los últimos tiempos, incluso por su impacto, ha sido reimpresso por otras revistas (Bartlett & Frost, 2008; Bland et al., 2012; Doğan, 2018; Ludbrook, 2010; Mansournia et al., 2021; Stevens et al., 2017).

En publicaciones posteriores, Bland y Altman realizaron una propuesta más extensa y más argumen-

tada para el desarrollo de su método, con una explicación detallada de los aspectos estadísticos y cálculos de los límites de concordancia, su intervalo de confianza, alternativas para evitar el problema de la correlación entre los índices (falta de independencia), así como el análisis para casos cuando se tienen réplicas para uno o ambos métodos y un enfoque no paramétrico (Bland & Altman, 1999, 2003, 2007); en este último caso, se han propuesto metodologías alternativas para el cálculo de los límites de concordancia, basándose en cuantiles (Chen & Kao, 2021; Gerke, 2020b).

Además de la descripción realizada por los propios autores, dada la popularidad que ha alcanzado este método, se han publicado gran cantidad de artículos que se refieren al mismo, resumiendo y explicando la forma de realizarlo (Bruton et al., 2000; Bunce, 2009; Cortés-Reyes et al., 2010; Doğan, 2018; Ludbrook, 2010). Consiste en una gráfica para comparar dos medidas de la misma variable, en la que el eje x corresponde a la media de las dos medidas, en tanto que el eje y a la diferencia entre ambas; se grafican los datos y, si hubiera concordancia perfecta, los puntos deberían encontrarse en la línea de igualdad o línea de concordancia. En la gráfica, además de los puntos correspondientes a los valores de las diferencias y sus promedios, se trazan tres líneas horizontales principales, correspondientes al promedio de todas las diferencias, los límites inferior y superior de concordancia, y adicionalmente, se deben calcular y presentar los intervalos de confianza del 95% para estos límites de concordancia, que establecen su precisión (Carkeet & Teng Goh, 2018), lo que Ludbrook (2010) denominó límites de tolerancia con un 95% de confianza; adicionalmente, se puede calcular el intervalo de confianza del 95% para el promedio de las diferencias; para todos los intervalos de confianza se utiliza el valor de la distribución de t de Student para $n - 1$ grados de libertad que deja el 95% de confianza ($t_{1-\alpha/2, n-1 g.l.}$) (Altman & Bland, 1983; Bland & Altman, 1986, 1999).

Las formas de cálculo de todos estos elementos y un esquema de la gráfica (Figura 2), se presentan a continuación:

Parámetros del método:

- μ_d (promedio de las diferencias)
- σ_d^2 (varianza de las diferencias)

Estimadores del método:

- $d_i = y_{i1} - y_{i2}$ para $i = 1, \dots, n$ (diferencias observadas para cada par de observaciones)
- $a_i = (y_{i1} + y_{i2})/2$ para $i = 1, \dots, n$ (promedio de cada par de observaciones)
- \bar{d} (promedio de las diferencias de todas las observaciones)
- s_d (desviación estándar de las diferencias de todas las observaciones)
- $ES_d = s_d/\sqrt{n}$ (error estándar de las diferencias)
- $\bar{d} \pm t (ES_d)$ (IC 95% para \bar{d})
- $\bar{d} \pm 1.96 (s_d)$ (límites de concordancia)
- $\pm t [1.71 (s_d/\sqrt{n})]$ (amplitud del intervalo de confianza del 95% de los límites de concordancia)

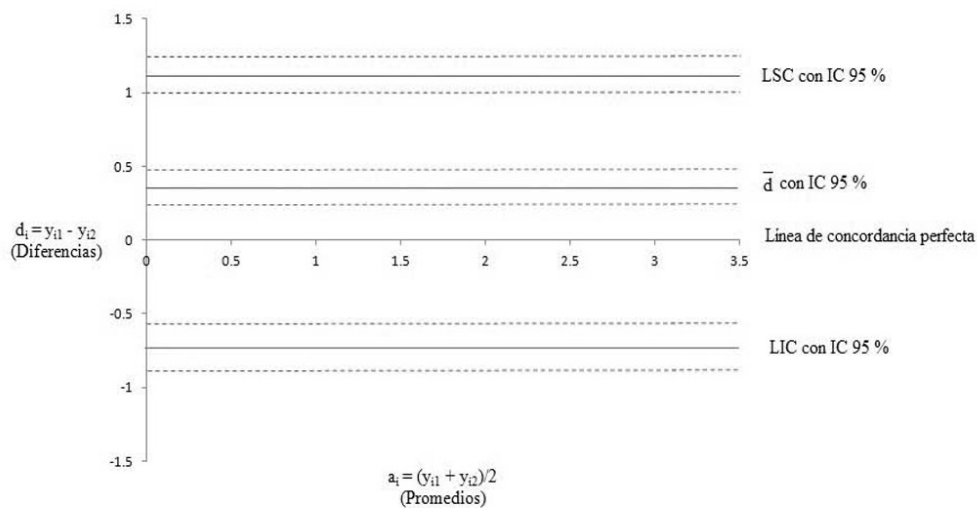
Este procedimiento se basa en el supuesto que ambos métodos que se comparan presentan errores de medición, es decir que ninguno de los dos es el método de referencia, por lo que la media de las dos medidas es la mejor estimación que se tiene para realizar el gráfico (Bland & Altman, 1995a; Carrasco & Jover, 2004; Giavarina, 2015; Mansournia et al., 2021); sin embargo, aunque se tenga un método de referencia, siempre puede haber la duda sobre si las mediciones

en realidad se realizan sin ningún error, por lo que los límites de concordancia del 95% son también una medida válida sobre la posible diferencia entre el nuevo método y el de referencia (Bland & Altman, 1995b).

Para realizar el análisis de Bland y Altman se debe de cumplir en primer lugar con la independencia de las diferencias entre los métodos con la magnitud de la medición, es decir que las diferencias no deben estar correlacionadas con los promedios de cada medición, lo que se puede determinar después de realizar el gráfico como se indica más adelante, cuando se evalúa la existencia de un sesgo proporcional (Altman & Bland, 1983; Bland & Altman, 1999, 2003; Mansournia et al., 2021). Luego se debe confirmar el supuesto de distribución normal de las diferencias entre las dos mediciones, para lo cual los datos pueden contrastarse con la distribución normal utilizando métodos clásicos como la prueba de Shapiro-Wilk o la de Kolmogorov-Smirnov, dependiendo el tamaño de la muestra (Doğan, 2018; Giavarina, 2015); aunque en principio Bland y Altman indicaron que podría ser suficiente la evaluación visual del histograma o del diagrama de cuantiles normal de las diferencias (Bland & Altman, 1986), considerando que el supuesto de una distribución normal es mucho menos importante que el supuesto de independencia de la diferencia y la magnitud (Bland & Altman, 1995b).

Figura 2

Esquema del gráfico de Bland y Altman con sus partes



\bar{d} = Promedio de las diferencias, LSC = Límite superior de concordancia, LIC = Límite inferior de concordancia, IC 95% = Intervalo de confianza del 95 %

El gráfico de Bland y Altman debe interpretarse según la distribución de los puntos a lo largo de la línea de concordancia, considerando los datos que superan los límites de concordancia y sus respectivos intervalos de confianza, con base en los siguientes criterios:

- Idealmente, los dos métodos que se comparan deberían producir resultados idénticos, es decir, la diferencia entre los métodos debería ser en promedio 0, lo que equivale a que todas las diferencias estarían en la línea de concordancia. Si no hubiera concordancia perfecta, se esperaría que los puntos se encontraran en torno a la línea de concordancia distribuidos de manera aleatoria, por encima y por debajo de 0, lo que se puede comprobar por medio de una prueba de significación como la *t* pareada para evaluar el sesgo (Altman & Bland, 1983; Bunce, 2009; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Ludbrook, 2010), ya que el método de Bland y Altman en sí no contempla la significancia estadística para determinar si un sesgo aparente es mayor que lo que se pueda atribuir al azar (Smith et al., 2010). Como alternativa a la prueba de significación, se puede determinar que el intervalo de confianza del 95% de las diferencias incluya el 0, lo que significa la inexistencia de un sesgo sistemático (Ludbrook, 2010).
- Si los puntos tienden a encontrarse por encima o por debajo de la línea de concordancia, reflejan sobreestimación o subestimación de alguno de los sistemas de medición. Esto constituye un sesgo sistemático fijo o constante, lo que indica que un conjunto de mediciones da valores que son consistentemente más altos o más bajos que el otro, en todo el rango de medición (Bland & Altman, 1986; Doğan, 2018; Kalra, 2017; Ludbrook, 2010).
- Si la diferencia de valores entre los dos métodos aumenta o disminuye en proporción al promedio de cada par de mediciones, se está frente a lo que se llama un sesgo proporcional, que hace que las medidas aumenten o disminuyan con relación a su promedio, que se interpreta como la existencia de correlación entre las diferencias y sus promedios, lo que repercute en que la desviación estándar de las diferencias sea grande y afecte la amplitud de los límites de concordancia (Doğan, 2018; Ludbrook, 2010; Mansournia et al., 2021; Zaki, Bulgiba, & Ismail, 2013). Ungerer y Pretorius (2018) indican que en presencia de un error significativo constante o proporcional, el procedimiento de comparación no es útil. Lo anterior se puede demostrar en el gráfico por una distribución de los datos en forma de embudo (Watson & Petrie, 2010) o por la existencia de una pendiente significativa al realizar un análisis de regresión entre las diferencias y sus promedios (Bartlett & Frost, 2008; Bland & Altman, 1986, 1995a, Gerke, 2020a; Ludbrook, 2010; Taffé, 2021), pudiéndose solventar este problema por medio de una transformación logarítmica de los datos y aplicar el método sobre las diferencias y promedios de los datos transformados (Altman & Bland, 1983; Bland & Altman, 1999; Bartlett & Frost, 2008), o alternativamente, utilizar en el eje y del gráfico las diferencias como porcentaje de los respectivos promedios (Bartlett & Frost, 2008; Bland & Altman, 1999, 2003; Bunce, 2009). En caso de que se compruebe un sesgo proporcional, no se puede aplicar una prueba de significación como la *t* pareada (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Westgard & Hunt, 1973).
- Los límites de concordancia representan el rango dentro del cual se ubicarán aproximadamente el 95% de las diferencias entre las mediciones de los dos métodos, basándose originalmente en la regla empírica de la distribución normal ($\pm 2sd$) y no constituyen estrictamente un intervalo de confianza (Bland & Altman, 1986, 1990), por lo que es mejor calcularlos a partir de lo que se denomina el coeficiente de repetibilidad ($\pm 1.96sd$) (Bland & Altman, 1986, 1999, 2003), usando la distribución normal estándar para definir los límites que incluirán la diferencia entre mediciones individuales sobre el mismo sujeto por los dos métodos, con una probabilidad del 95% (Bland & Altman, 1995b). Son utilizados para decidir si la concordancia entre pares de lecturas es aceptable o no y por ende, si los métodos pueden usarse indistintamente o son intercambiables (Bland & Altman 1986, 1990); la magnitud de la diferencia que puede considerarse aceptable no es una decisión estadística (Bland & Altman, 1990, 1999), por lo que los valores de aceptación deben definirse previamente con base en consideraciones clínicas, biológico-

cas, analíticas o técnicas, de acuerdo a lo que se esté midiendo (Cortés-Reyes et al., 2010; Giavarina, 2015; Kalra, 2017; Mansournia et al., 2021). En el área médica, por ejemplo, se deben comparar con lo que se denomina la diferencia clínicamente aceptable de la medición que se trate y corresponde al investigador valorar si estas diferencias son lo suficientemente pequeñas como para considerar que los métodos son intercambiables (Giavarina, 2015; Kalra, 2017; Stevens et al., 2017; Vetter & Schober, 2018). Complementariamente, el gráfico de Bland y Altman puede contener una banda de referencia basada en el CCC en los casos en los que no se dispone de una diferencia clínicamente aceptable, que brinda pautas para una evaluación gráfica descriptiva del acuerdo, así como información útil para el reconocimiento de patrones o la identificación de valores atípicos en los datos (Kim & Lee, 2022); también se ha propuesto la elaboración de bandas de confianza puntuales y simultáneas alrededor de los límites de concordancia con un enfoque bayesiano para que el investigador pueda decidir si el desacuerdo (no el acuerdo) no es demasiado alto para que los dos métodos se consideren intercambiables (Taffé, 2023). Los intervalos de confianza del 95% de los límites de concordancia se sitúan por arriba y por abajo de los valores o líneas superior e inferior, representando la precisión o incertidumbre de estos (Bartlett & Frost, 2008; Bland & Altman, 1986). Indican el rango dentro del cual debe estar una nueva observación si se extrae de la misma población que la muestra que se ha estudiado, es decir que, como todo intervalo de confianza, tiene propósitos de estimación o predicción (Ludbrook, 2010), permitiendo estimar el tamaño del posible error de muestreo (Giavarina, 2015; Jan & Shieh, 2018). Cuanto mayor sea el número de muestras utilizadas para la evaluación de la diferencia entre los métodos, más estrechos serán los intervalos de confianza, tanto para la diferencia de medias como para los límites de concordancia (Bartlett & Frost, 2008; Bland & Altman, 2003).

- Gerke y Möller (2021) han reducido el problema de la interpretación de los límites de concordancia y sus intervalos de confianza, proponiendo el uso de un enfoque bayesia-

no, para la construcción de lo que denominan intervalos de credibilidad, que ofrecen una interpretación probabilística directa en términos de la credibilidad de los posibles valores de los parámetros que no tienen los intervalos de confianza, además de ser útiles cuando el supuesto de normalidad de las diferencias no se cumple.

- El gráfico de Bland y Altman también se puede utilizar para detectar valores atípicos, que son lecturas extremas ocasionales que se apartan del cuerpo principal de los datos, posiblemente causadas por errores de medición (Watson & Petrie, 2010).

Limitaciones: Es importante hacer ver que el método de Bland y Altman, como cualquier otro, también presenta problemas de aplicación o uso inapropiado y de interpretación; uno de ellos es que la gráfica no puede desentrañar los sesgos de confusión, no indica qué sistema es más preciso y sin la información adicional obtenida por la aplicación de réplicas, la gráfica puede ser engañosa (Stevens et al., 2017); aunque Bland y Altman (2007) desarrollaron una modificación de su método para cuando se tienen réplicas considerando un modelo fijo, el análisis se puede realizar aplicando un modelo de efectos aleatorios para un diseño de medidas repetidas (Doğan, 2018; Ludbrook, 2010; Myles & Cui, 2007; Stevens et al., 2017).

Otra circunstancia que puede influir en el uso inadecuado de este método, es que no tiene un enfoque basado en fórmulas que clasifique automáticamente el acuerdo en bueno o malo, o que proporcione una guía sobre qué método utilizar cuando el desacuerdo es considerable, de allí que es recomendable que el método de Bland y Altman deba usarse con precaución y complementarse con otras técnicas estadísticas, lo que da como ventaja que se logran compensar las limitaciones de las técnicas individuales (Bunce, 2009; Ludbrook, 2010; Zaki, Bulgiba, & Ismail, 2013).

Se ha determinado que el método de Bland y Altman puede fallar en la estimación de los sesgos en los métodos de medición, indicando su presencia cuando no los hay o, por el contrario, indicando que no hay sesgo cuando sí lo hay (Taffé et al., 2020), lo que se manifiesta en la línea de regresión obtenida de la gráfica de las diferencias y sus promedios mostrando erróneamente una tendencia ascendente o descendente cuando no hay sesgo o una pendiente cero cuando sí lo hay (Taffé, 2023). Para solventar este problema se

recomienda que se aplique una metodología complementaria al método de Bland y Altman, que incluye un gráfico para estimar los sesgos y otro gráfico para evaluar la precisión de los métodos que se están comparando (Taffé, 2018, 2019; Taffé et al., 2020).

Prueba de sesgo (*t* de Student pareada): La distribución de probabilidad denominada *t* de Student fue desarrollada por William S. Gosset, quien trabajaba para una empresa que no aprobaba que sus empleados publicaran sus investigaciones, por lo que, para hacerlo, utilizó el nombre de Student como pseudónimo (Wilkerson, 2008). En su trabajo original, Gosset no solo derivó y tabuló la distribución *t*, sino que presentó los primeros modelos prácticos de su aplicación que corresponden a lo que ahora se conoce como muestras pareadas, emparejadas, dependientes o relacionadas. Específicamente, analizó el efecto de dos isómeros ópticos de hiosciamina en su capacidad para inducir el sueño y en un segundo ejemplo, los rendimientos al sembrar 11 parcelas diferentes de tierra con semillas provenientes de la misma cosecha, pero sometidas a dos tratamientos distintos (Senn & Richardson, 1994; Student, 1908).

Para la comparación de métodos, se emplean observaciones emparejadas o pareadas, ya que muchas veces es difícil o imposible comparar los resultados con un estándar conocido (Bland & Altman, 1995b; Zimmerman, 1997); por lo que, en un estudio de concordancia, no interesa la media de las lecturas de cada instrumento o método, sino que los valores individuales y cada lectura del método estándar debe ser repetida por el nuevo método (Zaki et al., 2012). Esto conduce a la prueba *t* pareada que se utiliza para comparar diferencias de medias cuando las observaciones se han obtenido en pares y, por lo tanto, son dependientes, por lo que se deben determinar las diferencias individuales y realizar el análisis sobre dichas diferencias. Los datos en una prueba *t* pareada se dice que son dependientes (o relacionados), porque cada valor en la primera medición está emparejado con un valor en la segunda medición, básicamente en el caso particular que se está analizando, las mediciones corresponden a cada uno de los métodos y las muestras provienen de un mismo individuo (Hsu & Lachenbruch, 2005; Wilkerson, 2008).

El fundamento de esta prueba en la comparación de métodos es que, si estos producen resultados idénticos, la diferencia entre ambos debería ser en promedio 0 (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006). Para

ello, se tienen *n* pares de observaciones y cada par es independiente de los otros pares, el estadístico *t* de Student se puede calcular de la siguiente forma (Hsu & Lachenbruch, 2005):

Parámetros del modelo:

- μ_{y_1}, μ_{y_2} (promedios de las observaciones de cada población)
- $\mu_d = \mu_{y_1} - \mu_{y_2}$ (promedio de las diferencias de las poblaciones)
- σ_d^2 (varianza de las diferencias)

Estimadores del modelo:

- y_1, y_2 (observaciones emparejadas)
- $d_i = y_{1i} - y_{2i}$, para $i = 1, \dots, n$ (diferencias de cada par de observaciones)
- \bar{d} (promedio de las diferencias)
- s_d (desviación estándar de las diferencias)

Hipótesis nula (H_0): $\mu_d = 0$

Cálculo del estadístico:

$$t = \frac{\bar{d}}{\frac{s_d}{\sqrt{n}}}$$

Luego, este estadístico se compara con la distribución *t* de Student con *n* - 1 grados de libertad y se determina el valor *p*, necesario para probar si la diferencia de medias difiere significativamente de 0 (rechazo de la H_0) (Hsu & Lachenbruch, 2005). La distribución *t* de Student es similar a la distribución normal ya que tiene forma de campana y es simétrica, pero su forma depende de los grados de libertad, que es el tamaño de la muestra menos uno (*n* - 1) (Wilkerson, 2008).

Para esta prueba se deben tener en cuenta varios elementos que son clave en su aplicación, las variables deben ser aleatorias, continuas y con distribución normal (Hsu & Lachenbruch, 2005; Martelli Filho et al., 2005). Dado que el diseño es pareado, se verifica la normalidad y aleatoriedad de los datos y no es necesario probar la igualdad de varianzas (Martínez Curbelo et al., 2016) ya que el interés en la compara-

ción de métodos es la diferencia entre las observaciones y lo más importante es que la diferencia entre las mediciones (d_i), tenga una distribución normal (Hsu & Lachenbruch, 2005). Las propiedades de robustez de la prueba t pareada corresponden a las de la prueba t de una muestra, en la que la falta de homocedasticidad entre las dos variables no afecta formalmente el análisis, pero los valores atípicos afectarán negativamente, ya que pueden considerarse como un alejamiento de la normalidad, incidiendo en la simetría de las distribuciones y la varianza de las observaciones (Hsu & Lachenbruch, 2005; Martelli Filho et al., 2005).

En la comparación de métodos, la variabilidad de las diferencias entre estos indica qué tan bien concuerdan en los resultados. La media de las diferencias pareadas revela si, en promedio, un método tendió a subestimar o sobrestimar las mediciones en relación con las mediciones del segundo método, lo que se denomina sesgo entre los métodos. Con la prueba t pareada se prueba la hipótesis que la media de las diferencias es 0, lo que corresponde a la ausencia de sesgo entre los métodos (Bartlett & Frost, 2008). Se debe tener claro que rechazar la hipótesis nula de no diferencia, lo que permite concluir es que los métodos no concuerdan ya que hay un sesgo significativo (Martínez Curbelo et al., 2016; Morgan & Aban, 2016; Westgard & Hunt, 1973), pero no rechazar esta hipótesis no constituye una prueba que los métodos concuerden (Zaki et al., 2012), por lo que la conclusión correcta es que no se tuvo evidencia suficiente para establecer que el sesgo sea significativo.

Lo mejor es interpretar la prueba t pareada desde el punto de vista de lo que representan las diferencias en la detección de errores sistemáticos (Bruton et al., 2000; Houston, 1983; Watson & Petrie, 2010), por ello se refieren a ella como una prueba de sesgo entre las mediciones (Bartlett & Frost, 2008). Una alternativa para visualizar mejor la estimación de la diferencia entre los métodos o sesgo, es reportar la misma con un intervalo de confianza, usualmente del 95% (Cardemil, 2017), de esta manera, el análisis del sesgo por medio de la prueba t pareada se complementa con otras técnicas (Bruton et al., 2000; Manterola et al., 2018).

Limitaciones: No hay que olvidar que, si existen errores aleatorios, estos pueden exagerar o encubrir las diferencias entre las mediciones y llevar a conclusiones erróneas (Houston, 1983; Westgard & Hunt, 1973). Por otra parte, si la media de las diferencias es 0, se puede concluir que no existe un error sistemático entre los pares de resultados; en la prueba t pareada, un

resultado significativo sugiere que hay un error sistemático, pero un resultado no significativo indica que no hay evidencia de un error sistemático (Morgan & Aban, 2016; Watson & Petrie, 2010). En este último caso, la prueba no es concluyente, porque esta evalúa si existe un error sistemático constante (Westgard & Hunt, 1973), pero puede existir un error sistemático proporcional que cambia dentro del rango analítico (Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006), situación que invalida la prueba ya que incide en las dispersiones de los dos grupos que se comparan, lo que puede pasar desapercibido ya que generalmente no se comprueba la homocedasticidad (Bland & Altman, 1995b; Pandis, 2021). También debe considerarse que, en el caso de muestras pareadas, relacionadas o no independientes, disminuye la probabilidad de error tipo I y el poder de la prueba para detectar diferencias, por lo que el no rechazo de la hipótesis nula debe considerarse con prudencia (Linnet, 1999; Zimmerman, 1997).

Análisis de regresión, una técnica complementaria

Según Pearson (1930), fue Francis Galton en 1877 quien desarrolló el concepto de regresión aplicado a datos relacionados con la herencia en el hombre. Años más tarde, Galton (1886a) retomó el tema y lo presentó formalmente en un discurso ante la Sección de Antropología de la Asociación Británica para el Desarrollo de la Ciencia y publicó su primer artículo sobre este tema, planteando que la regresión puede ser establecida por una ecuación, que corresponde a la ecuación de una línea recta (Galton, 1886b).

Es un hecho que el método de regresión se originó a partir del método de mínimos cuadrados (Dhakal, 2018), el cual ha sido comprobado que es efectivo para el cálculo de las ecuaciones de regresión (Han et al., 2015). La primera referencia publicada sobre el método de mínimos cuadrados corresponde al 1805, por el matemático francés Adrien-Marie Legendre, quien estableció la regla que la suma de los cuadrados de los errores debe hacerse al mínimo para obtener los valores ajustados de las cantidades observadas (Merriman, 1877).

El modelo de regresión lineal clásico, denominado también como regresión lineal ordinaria (OLR, por sus siglas en inglés), se calcula minimizando la suma de los residuos al cuadrado en la dirección de la variable y , dichos residuos son las distancias o diferencias entre los valores observados con el valor sobre la recta

de forma perpendicular, lo que se denomina método de los mínimos cuadrados, mediante el ajuste a un modelo de regresión simple:

$$y = \alpha + \beta x + \varepsilon$$

Donde α es el parámetro que corresponde a la intersección, β , a la pendiente y ε , el error aleatorio (Carrasco & Jover, 2004; Stöckl et al., 1998).

Varios autores se han referido al análisis de regresión lineal como una técnica comúnmente utilizada para analizar datos en la comparación de métodos, ya que si se puede definir una relación lineal entre el método a prueba y el método de referencia, entonces la pendiente y la intersección de esta línea pueden proporcionar estimaciones de los errores sistemático proporcional y constante entre los dos métodos (Cornbleet & Gochman, 1979; Linnet, 1993; Stevens et al., 2017; Westgard & Hunt, 1973), esperando que la regresión libre de errores entre todos los pares del conjunto de datos tuviera una pendiente de 1 y una intersección de 0 (Payne, 1997), lo que constituye un elemento básico del análisis llamado prueba de identidad que es útil para determinar que la pendiente no difiere significativamente de 1 y que el intercepto no difiere significativamente de 0 (Liao et al., 2006; National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS], 2002).

El elemento del que depende que exista un acuerdo perfecto es la varianza residual (Bland & Altman, 1995b; Cornbleet & Gochman, 1979), ya que se puede rechazar un acuerdo razonablemente bueno cuando los errores residuales son pequeños, pero aceptar un acuerdo deficiente cuando los errores residuales son grandes, considerando el hecho que ambos métodos realmente se miden con error (Liao et al., 2006); la OLR es aplicable entonces cuando la comparación se hace frente a un método de referencia, que presupone mediciones libres de error, lo que supone que la desviación estándar analítica del método de referencia es 0 y que la desviación estándar analítica para el otro método es constante en todo el rango de medición (Cornbleet & Gochman, 1979; Linnet, 1993), aunque en términos estrictos no debe descartarse la probabilidad que la línea estimada pueda ser incorrecta porque nada asegura que el método de referencia presente, si bien mínimo, un error aleatorio (Carrasco & Jover, 2004).

Aun suponiendo que el método de referencia pueda brindar medidas libres de error, estrictamente no se cumple con el principio de regresión que implique una relación causa-efecto entre una variable explicativa independiente (x) y otra dependiente (y),

teniéndose que ambas variables son aleatorias e independientes (Carrasco & Jover, 2004; Cornbleet & Gochman, 1979). Sin embargo, algunos autores han insistido en que la regresión lineal por el método de mínimos cuadrados, cuando se aplica a los datos de comparación de métodos, proporciona información útil sobre los errores proporcional, constante y aleatorio, mediante el análisis de la pendiente, la intersección y la desviación estándar de los residuos, respectivamente, concluyendo que los datos de regresión lineal se pueden utilizar para evaluar un nuevo método frente al método de referencia (Cornbleet & Gochman, 1979; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Stöckl, et al., 1998). Considerando que en muchos casos la comparación no se hace frente a un método de referencia y que los supuestos necesarios para la OLR rara vez se cumplen, es razonable aplicar otras alternativas (Cornbleet & Gochman, 1979; Linnet, 1993), siendo las más recomendadas las siguientes:

- El método de regresión ortogonal ponderada de Deming que minimiza la suma de los cuadrados de las desviaciones de la línea en ambas direcciones x y y , ponderada por la relación de las varianzas analíticas de los dos métodos, que se supone constante en el rango de observaciones. Esta derivación da como resultado la mejor línea para minimizar la suma de los cuadrados de las distancias perpendiculares desde los puntos de datos a la línea (Bland & Altman, 1995b; Cornbleet & Gochman, 1979; Linnet, 1993; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Payne, 1997; Stöckl, et al., 1998).
- El método no paramétrico de Passing y Bablok (1983), que esencialmente, usa todas las líneas rectas entre dos puntos para calcular una línea de regresión y la pendiente de la recta se calcula como la mediana de todas las pendientes posibles; esta estimación no paramétrica de los coeficientes de regresión α y β puede ser más robusta que la OLR (Baumdicker & Hölker, 2020). Este principio de estimación hace que el método sea robusto frente a valores atípicos, que es su principal ventaja (Linnet, 1993; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Payne, 1997; Stöckl, et al., 1998). Como criterio adicional, debe evaluarse la posible desviación de la linealidad por medio de una prueba llamada suma acumulativa (CUSUM) (Bilić-Zulle, 2011);

Passing & Bablok, 1983). Este método es muy utilizado para la comparación de métodos en bioquímica clínica, farmacología y medicina de laboratorio, porque se describe en las directrices EP9-A2 para comparación de métodos del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Baumdicker & Hölker, 2020, NCCLS, 2002).

- El análisis de regresión estructural bivalente desarrollado por Feldmann y Shneider, por medio de estimadores de máxima verosimilitud, así como estimadores robustos para la pendiente y la intersección, lo que permite la estimación insesgada de los errores estándar de la pendiente y la intersección de la línea de calibración bivariada (Müller & Büttner, 1994).

Como elemento adicional, Linnet (1999) propuso la regresión no solo como complemento al análisis, sino como alternativa para el cálculo de muestra en todo estudio de comparación de métodos cuantitativos, indicando que los tamaños de 40 a 100 muestras que se utilizan convencionalmente en los estudios de comparación de métodos deben reconsiderarse, ya que lo que más afecta es la relación del rango analítico (valor máximo dividido por el valor mínimo), lo que para regresión implica diferencias sustanciales dependiendo de la variable que se mida o mensurando; por lo que el procedimiento de muestreo debe resultar en la inclusión de sujetos de estudio que contribuyan con mediciones en todo el rango de medición de interés y relevancia clínica o analítica (Gerke et al., 2022). Esta propuesta viene a resolver el problema sobre la forma de cálculo de muestra, ya que se evitan las contradicciones sobre si el cálculo debe hacerse para los índices de confiabilidad (CCI o CCC) (Barnhart et al., 2007; Temel & Erdogan, 2017), para el método de Bland y Altman o *t* pareada (Bartlett & Frost, 2008), considerando además que las motivaciones formales para calcular el tamaño de la muestra para estudios de concordancia han sido escasas (Gerke et al., 2022).

Limitaciones: El principal problema de la OLR es que solamente tiene utilidad para la evaluación de los sesgos o errores con base en los parámetros del modelo (Bland & Altman, 2003; Cornbleet & Gochman 1979; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006) y la ecuación en sí no tiene ninguna aplicación predictiva ya que ese no es el objetivo de los estudios de comparación de métodos (Bland & Altman 1995b). No cumple con el principio de tener una variable regresora independiente y una variable dependiente (Dhakal 2018), sino que se

trata de dos métodos o técnicas de medición que son variables aleatorias independientes (Altman & Bland, 1983; Stevens et al., 2017). Además, cuando se tiene un método de referencia sobre el que se va a realizar la comparación, se debe suponer que mide sin error (Müller & Büttner, 1994; Stöckl et al., 1998), lo cual no es razonable (Carrasco & Jover, 2004).

También debe considerarse que algunos métodos de medición exhiben un cambio estructural en la relación sobre el rango de medición, es decir que muestran rangos analíticos con comportamiento lineal distinto, lo cual impide la aplicación de cualquier método de regresión lineal (OLR, Deming o Passing Bablok), para ello se han desarrollado los llamados modelos segmentados, multifásicos o por partes (Kotinkaduwa & Choudhary, 2020).

El caso de la correlación de Pearson

Francis Galton (1889) fue el primero en utilizar el término co-relación o correlación aplicado a estudios antropométricos, mencionando el índice de correlación (*r*) que mide la cercanía de la relación. Sin embargo, fue Karl Pearson (1896) quien, planteó la forma de cómo determinar de la mejor manera posible la correlación, desarrollando una fórmula más directa, operativa y sencilla para el índice *r*, que él llamó coeficiente de correlación, tal y como actualmente se conoce.

La correlación es una medida inferencial que refleja la intensidad de la asociación lineal entre dos variables cuantitativas aleatorias continuas (Bruton et al., 2000; Cortés-Reyes et al., 2010; Manterola et al., 2018; Vetter & Schober, 2018), en la que el cambio en la magnitud de una variable está asociado con un cambio en la magnitud de otra variable (Vetter & Schober, 2018); los datos se inspeccionan en busca de linealidad entre dos variables continuas y se puede expresar por medio del coeficiente de correlación de Pearson (*r*) (Vetter & Schober, 2018).

La correlación se ha empleado principalmente en la literatura médica como técnica estadística para comparación de métodos, un enfoque inadecuado que aún se sigue aplicando (Altman, 2009; Bland & Altman, 1995b; Müller & Büttner, 1994), a pesar que desde 1973, Westgard y Hunt lo señalaron por primera vez, seguidos por gran cantidad de autores que han insistido que la correlación de Pearson solo mide asociación y no acuerdo o concordancia (Altman & Bland, 1983; Bartko, 1994; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Morgan & Aban, 2016; Rojas et al., 2016; Watson &

Petrie, 2010), por lo que no puede ser interpretado como índice de confiabilidad (Watson & Petrie, 2010; Westgard & Hunt, 1973) o que justifique la intercambiabilidad de los métodos (Altman & Bland, 1983; Bland & Altman, 2003); además que su cálculo y reporte pueden resultar engañosos, porque si bien mediciones que son concordantes pueden tener un alto coeficiente de correlación, no necesariamente mediciones que se correlacionan bien, deben ser concordantes (Bland et al., 2012; Jensen & Kjelgaard-Hansen, 2006; Morgan & Aban, 2016; Müller & Büttner, 1994; Rojas et al., 2016; Schober et al., 2018).

Las bases o fundamentos que descalifican el uso de la correlación de Pearson como técnica estadística para la comparación de métodos se presentan a continuación:

- El coeficiente de correlación depende tanto de la variación entre individuos (entre los valores reales) como de la variación dentro de los individuos (error de medición), por lo que puede ser elevado si aumenta la variabilidad entre sujetos, ignorando la diferencia entre las dos mediciones (Altman & Bland, 1983).
- El coeficiente de correlación mide una relación lineal, pero no detecta ninguna desviación de la línea de 45°, solamente es sensible al error aleatorio, en tanto que ignora o no detecta cualquier sesgo sistemático entre las dos variables (Bland & Altman, 2003; Bruton et al., 2000; Lin, 1989; Westgard & Hunt, 1973).
- La correlación se utiliza para asociar dos variables que no miden la misma entidad, atributo o resultado, mientras que las estadísticas de concordancia tienen como objetivo describir el grado en que las variables miden la misma entidad, atributo o resultado y en la misma escala; por lo que un cambio en la magnitud o en la escala de medición no afecta la correlación, pero sí afecta el acuerdo (Bland & Altman 1995b; Cortés-Reyes et al., 2010; Vetter & Schober, 2018).
- La correlación solo debe aplicarse cuando los pares de datos se observan de forma independiente entre sí; no deben aplicarse a datos de medidas repetidas donde las variables no son independientes (Lin, 1989; Vetter & Schober, 2018).

Conclusiones

Cuando se comparan métodos cuantitativos de medición, debe ponerse especial atención al diseño de la investigación, estableciendo el número apropiado de muestra, siendo la técnica de regresión la que se debe tomar como criterio, utilizando el método propuesto por Linnet (1999), en el que se deben establecer el error o diferencia máxima aceptable, rango analítico en términos de "relación de rango" (límite superior/límite inferior), la variación esperada del mensurando (en desviación estándar o coeficiente de variación) y si se comparará con un método de referencia o no. El diseño de la investigación es pareado, es decir que cada muestra deberá ser medida por ambos métodos. Posteriormente se deberán comprobar los supuestos de normalidad de los datos de cada método y de las diferencias, lo cual es necesario para poder aplicar los procedimientos estadísticos más apropiados.

Lo más recomendable para el análisis es la aplicación conjunta del método de Bland y Altman para evaluar concordancia, un índice de confiabilidad (CCI o CCC) y una técnica de regresión, cuyos parámetros (pendiente e intercepto) brindarán información sobre los sesgos sistemáticos constante y proporcional que puedan estar presentes.

Al aplicar la técnica de Bland y Altman, se debe realizar el gráfico de las diferencias y sus promedios, con la línea de concordancia y límites de concordancia con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, se debe definir previamente los límites que se considerarán aceptables con base en un criterio clínico o técnico. Realizar un análisis de tendencia de las diferencias con sus respectivos promedios, por medio de regresión lineal simple y coeficiente de correlación de Pearson, no debiendo haber linealidad o relación entre estas medidas. Indicar el valor del sesgo por medio del promedio de las diferencias y su intervalo de confianza del 95%, el cual deberá evaluarse en función de su dispersión, para establecer que no se aleje del error máximo permitido (definido para el cálculo de muestra), como la diferencia máxima esperada entre ambos métodos. También es necesario que el sesgo se evalúe considerando que su intervalo de confianza debe incluir el valor 0, o alternativamente, realizar una prueba de significancia por medio de la técnica de *t* de Student pareada.

Para evaluar la confiabilidad puede utilizarse el CCI o el CCC, reportando su respectivo intervalo de confianza del 95% y significancia estadística, interpretándose de acuerdo con la clasificación de Koo y Li (2016) o la de McBride (2005), respectivamente.

Si la comparación de métodos se hace frente al método de referencia o algún método validado en el que la medición se efectúa sin error, se aplica la técnica de análisis de regresión lineal ordinaria por el método de los mínimos cuadrados, siempre y cuando los datos tengan una distribución normal. Si no se cuenta con un método de referencia o validado, aplicar la regresión ortogonal de Deming. En todo caso, se debe reportar la ecuación, su significancia, intervalos de confianza del 95% para intercepto y pendiente, así como la prueba de identidad, para determinar que la pendiente no difiere de 1 ($\beta = 1$) y el intercepto no difiere de 0 ($\alpha = 0$). La regresión Passing-Bablok es una alternativa no paramétrica que constituye una buena opción para cualquier caso, ya que puede usarse sin restricciones referentes a tener un método de referencia o el cumplimiento de la normalidad de los datos.

Se debe hacer una interpretación integral de estas técnicas estadísticas para poder decidir sobre la equivalencia o intercambiabilidad de los métodos cuantitativos de medición y en ninguna circunstancia es justificable aplicar la correlación para comparación de métodos.

Agradecimientos

Al Licenciado Armando Cáceres por la revisión y valiosas sugerencias hechas al manuscrito.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: FN

Revisión y búsqueda de literatura: JN, FN

Lectura y resumen de documentos: JN, FN

Participación en la estructura y escritura del documento: JN, FN

Materiales suplementarios

Este artículo no tiene archivos complementarios.

Referencias

- Abu-Arafeh, A., Jordan, H., & Drummond, G. (2016). Reporting of methods comparison studies: A review of advice, an assessment of current practice, and specific suggestions for future reports. *British Journal of Anaesthesia*, *117*(5), 569-575. <https://doi.org/10.1093/bja/aew320>
- Akoglu, H. (2018). User's guide to correlation coefficients. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, *18*(3), 91-93. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>
- Altman, D. G. (2009). Assessing new methods of clinical measurement. *British Journal of General Practice*, *59*(563), 399-400. <https://doi.org/10.3399/bjgp09X420905>
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (1983). Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies. *The Statistician*, *32*(3), 307-317. <https://doi.org/10.2307/2987937>
- Barnhart, H. X., Haber, M. J., & Lin, L. I. (2007). An overview on assessing agreement with continuous measurements. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, *17*(4), 529-569. <https://doi.org/10.1080/10543400701376480>
- Bartko, J. J. (1994). General methodology II. Measures of agreement: A single procedure. *Statistics in Medicine*, *13*(5-7), 737-745. <https://doi.org/10.1002/sim.4780130534>
- Bartlett, J. W., & Frost, C. (2008). Reliability, repeatability and reproducibility: Analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *31*(4), 466-475. <https://doi.org/10.1002/uog.5256>
- Baumdicker, F., & Hölker, U. (2020). Method comparison with repeated measurements – Passing-Bablok regression for grouped data with errors in both variables. *Statistics and Probability Letters*, *164*, Artículo 108801. <https://doi.org/10.1016/j.spl.2020.108801>
- Berthelsen, P. G., & Nilsson, L. B. (2006). Researcher bias and generalization of results in bias and limits of agreement analyses: A commentary based on the review of 50 Acta Anesthesiologica Scandinavica papers using the Altman-Bland

- approach. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*, 50(9), 1111-1113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01109.x>
- Bilić-Zulle, L. (2011). Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochemia Medica*, 21(1), 49-52. <https://doi.org/10.11613/bm.2011.010>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1990). A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Computers in Biology and Medicine*, 20(5), 337-340. [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(90\)90013-f](https://doi.org/10.1016/0010-4825(90)90013-f)
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995a). Comparing methods of measurement: Why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet*, 346(8982), 1085-1087. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91748-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91748-9)
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995b). Comparing two methods of clinical measurement: A personal history. *International Journal of Epidemiology*, 24(Suppl. 1), S7-S14. https://doi.org/10.1093/ije/24.supplement_1.s7
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 8(2), 135-160. <https://doi.org/10.1177/096228029900800204>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2003). Applying the right statistics: Analyses of measurement studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 22(1), 85-93. <https://doi.org/10.1002/uog.122>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2007). Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 17(4), 571-582. <https://doi.org/10.1080/10543400701329422>
- Bland, J. M., Altman, D. G., & Warner, D. S. (2012). Agreed statistics: Measurement method comparison. *Anesthesiology*, 116(1), 182-185. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823d7784>
- Bruton, A., Conway, J. H., & Holgate, S. T. (2000). Reliability: What is it, and how is it measured? *Physiotherapy*, 86(2), 94-99. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)61211-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)61211-4)
- Bunce, C. (2009). Correlation, agreement, and Bland-Altman analysis: Statistical analysis of method comparison studies. *American Journal of Ophthalmology*, 148(1), 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.032>
- Camacho-Sandoval, J. (2008). Coeficiente de concordancia para variables continuas. *Acta Médica Costarricense*, 50(4), 211-212.
- Cardemil, F. (2017). Análisis de comparación y aplicaciones del método de Bland-Altman: ¿Concordancia o correlación? *Medwave*, 16(1), Artículo e6852. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.01.6852>
- Carkeet, A., & Teng Goh, Y. (2018). Confidence and coverage for Bland-Altman limits of agreement and their approximate confidence intervals. *Statistical Methods in Medical Research*, 27(5), 1559-1574. <https://doi.org/10.1177/0962280216665419>
- Carrasco, J. L., & Jover, L. (2004). Métodos estadísticos para evaluar la concordancia. *Medicina Clínica (Barc)*, 122(Supl 1), 28-34. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-metodos-estadisticos-evaluar-concordancia-13057543>
- Chen, L. A., & Kao, C. L. (2021). Parametric and nonparametric improvements in Bland and Altman's assessment of agreement method. *Statistics in Medicine*, 40(9), 2155-2176. <https://doi.org/10.1002/sim.8895>
- Chhapola, V., Kanwal, S. K., & Brar, R. (2015). Reporting standards for Bland-Altman agreement analysis in laboratory research: A cross-sectional survey of current practice. *Annals of Clinical Biochemistry*, 52(3), 382-386. <https://doi.org/10.1177/0004563214553438>
- Cornbleet, P. J., & Gochman, N. (1979). Incorrect least-squares regression coefficients in method-comparison analysis. *Clinical Chemistry*, 25(3), 432-438. <https://doi.org/10.1093/clinchem/25.3.432>
- Cortés-Reyes, E., Rubio-Romero, J. A., & Gaitán-Duarte, H. (2010). Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad

- de pruebas diagnósticas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 61(3), 247-255. <https://doi.org/10.1093/clinchem/25.3.432>
- Costa-Santos, C., Bernardes, J., Ayres-de-Campos, D., Costa, A., & Costa, C. (2011). The limits of agreement and the intraclass correlation coefficient may be inconsistent in the interpretation of agreement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(3), 264-269. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.11.010>
- Dhokal, C. P. (2018). Regression invented as statistics. *International Journal of Interdisciplinary Research and Innovations*, 6(2), 1-5.
- de Vet, H. C. W., Terwee, C. B., Knol, D. L., & Bouter, L. M. (2006). When to use agreement versus reliability measures. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(10), 1033-1039. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.10.015>
- Dewitte, K., Fierens, C., Stöckl, D., & Thienpont, L. M. (2002). Application of the Bland-Altman plot for interpretation of method-comparison studies: A critical investigation of its practice. *Clinical Chemistry*, 48(5), 799-801. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.5.799>
- Doğan, N. Ö. (2018). Bland-Altman analysis: A paradigm to understand correlation and agreement. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 18(4), 139-141. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.09.001>
- Downing, S. M. (2004). Reliability: On the reproducibility of assessment data. *Medical Education*, 38(9), 1006-1012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.01932.x>
- Fleiss, J. L., Levin, B., & Cho Paik, M. (2003). *Statistical methods for rates and proportions* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- Galton, F. (1886a). *Adress by Francis Galton, M.A., F.R.S., President of the Anthropological Institute, President of the Section*. Report of the fifty-fifth meeting of the British Association for the Advancement of Science held at Aberdeen in September 1885 (pp. 1206-1214). John Murray.
- Galton, F. (1886b). Regression towards mediocrity in hereditary stature. *Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland*, 15, 246-263. <https://doi.org/10.2307/2841583>
- Galton, F. (1889). I. Co-relations and their measurement, chiefly from anthropometric data. *Proceedings of the Royal Society of London*, 45(273-279), 135-145. <https://doi.org/10.1098/rspl.1888.0082>
- Gerke, O. (2020a). Reporting standards for a Bland-Altman agreement analysis: A review of methodological reviews. *Diagnostics*, 10(5), 334. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050334>
- Gerke, O. (2020b). Nonparametric limits of agreement in method comparison studies: A simulation study on extreme quantile estimation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8330. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228330>
- Gerke, O., & Möller, S. (2021). Bland-Altman limits of agreement from a Bayesian and frequentist perspective. *Stats*, 4(4), 1080-1090. <https://doi.org/10.3390/stats4040062>
- Gerke, O., Pedersen, A. K., Debrabant, B., Halekoh, U., & Möller, S. (2022). Sample size determination in method comparison and observer variability studies. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 36, 1241-1243. <https://doi.org/10.1007/s10877-022-00853-x>
- Giavarina, D. (2015). Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica*, 25(2), 141-151. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>
- Giraudeau, B. (1996). Negative values of the intraclass correlation coefficient are not theoretically possible. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(10), 1205-1206. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00053-4](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00053-4)
- Gulliford, M. C., Adams, G., Ukoumunne, O. C., Latinovic, R., Chinn, S., & Campbell, M. J. (2005). Intraclass correlation coefficient and outcome prevalence are associated in clustered binary data. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(3), 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.08.012>
- Han, H., Ma, Y., & Zhu, W. (2015). *Galton's family heights data revisited*. arXiv:1508.02942v1 [stat.AP]. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1508.02942>
- Hernaes, R. (2015). Reliability and agreement studies: A guide for clinical investigators. *Gut*, 64(7), 1018-1027. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308619>

- Houston, W. J. (1983). The analysis of errors in orthodontic measurements. *American Journal of Orthodontics*, 83(5), 382-390. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(83\)90322-6](https://doi.org/10.1016/0002-9416(83)90322-6)
- Hsu, H., & Lachenbruch, P. A. (2005). *Paired t test*. Encyclopedia of Biostatistics, Online. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/0470011815.b2a15112>
- Jan, S. L., & Shieh, G. (2018). The Bland-Altman range of agreement: Exact interval procedure and sample size determination. *Computers in Biology and Medicine*, 100(1), 247-252. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2018.06.020>
- Jensen, A. L., & Kjelgaard-Hansen, M. (2006). Method comparison in the clinical laboratory. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3), 276-286. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2006.tb00131.x>
- Kalaria, T., Fenn, J., Sanders, A., Ford, C., & Gama, R. (2022). Clinical concordance assessment should be an integral component for laboratory method comparison studies: A regression transference of routine clinical data approach. *Clinical Biochemistry*, 103, 25-28. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.02.008>
- Kalra, A. (2017). Decoding the Bland-Altman plot: Basic review. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*, 3(1), 36-38. https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_11_17
- Kim, J., & Lee, J. H. (2022). A novel graphical evaluation of agreement. *BMC Medical Research Methodology*, 22(1), Artículo 51. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01532-w>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Kotinkaduwa, L. N., & Choudhary, P. K. (2020). A segmented measurement error model for modeling analysis of method comparison data. *Statistics in Medicine*, 39(25), 3491-3502. <https://doi.org/10.1002/sim.8677>
- Kottner, J., Audigé, L., Brorson, S., Donner A., Gajewski, B. J., Hróbjartsson, A., Roberts, C., Shoukri, M., & Streiner, D. L. (2011). Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(1), 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.002>
- Kusunoki, T., Matsuoka, J., Ohtsu, H., Kagimura, T., & Nakamura, H. (2009). Relationship between intraclass and concordance correlation coefficients: Similarities and differences. *Japanese Journal of Biometrics*, 30(1), 35-53. <https://doi.org/10.5691/jjb.30.35>
- Liao, J. J., Capen, R. C., & Schofield, T. L. (2006). Assessing the reproducibility of an analytical method. *Journal of Chromatographic Science*, 44(3), 119-122. <https://doi.org/10.1093/chromsci/44.3.119>
- Liljequist, D., Elfving, B., & Skavberg Roaldsen, K. (2019). Intraclass correlation - A discussion and demonstration of basic features. *PLoS ONE*, 14(7), Artículo e0219854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219854>
- Lin, L. I. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, 45(1), 255-268. <https://doi.org/10.2307/2532051>
- Lin, L. I. (1992). Assay validation using the concordance correlation coefficient. *Biometrics*, 48(2), 599-604. <https://doi.org/10.2307/2532314>
- Linnet, K. (1993). Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clinical Chemistry*, 39(3), 424-432. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.3.424>
- Linnet, K. (1999). Necessary sample size for method comparison studies based on regression analysis. *Clinical Chemistry*, 45(6), 882-894. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.6.882>
- Liu, J., Tang, W., Chen, G., Lu, Y., Feng, C., & Tu, X. M. (2016). Correlation and agreement: Overview and clarification of competing concepts and measures. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 28(2), 115-120. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.216045>
- Ludbrook, J. (2010). Confidence in Altman-Bland plots: A critical review of the method of differences. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(2), 143-149. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05288.x>
- Mandeville, P. B. (2005). Tema 9: El coeficiente de correlación intraclass (ICC). *Ciencia UANL*, 8(3), 414-416.

- Mansournia, M. A., Waters, R., Nazemipour, M., Bland, M., & Altman, D. G. (2021). Bland-Altman methods for comparing methods of measurement and response to criticisms. *Global Epidemiology*, 3, Artículo 100045. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2020.100045>
- Manterola, C., Grande, L., Otzen, T., García, N., Salazar, P., & Quiroz, G. (2018). Confiabilidad, precisión o reproducibilidad de las mediciones. Métodos de valoración, utilidad y aplicaciones en la práctica clínica. *Revista Chilena de Infectología*, 35(6), 680-688. <http://doi.org/10.4067/S0716-10182018000600680>
- Mantha, S., Roizen, M. F., Fleisher, L. A., Thisted, R., & Foss, J. (2000). Comparing methods of clinical measurement: Reporting standards for Bland and Altman analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 90(3), 593-602. <http://doi.org/10.1097/00000539-200003000-00018>
- Martelli Filho, J. A., Ávila Maltagliati, L., Trevisan, F., & Lopes de Alcântara Gil, C. T. (2005). Novo método estadístico para análise da reprodutibilidade. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, 10(5), 122-129. <https://doi.org/10.1590/S1415-54192005000500012>
- Martínez Curbelo, G., Cortés Cortés, M. E., & Pérez Fernández, A. d. (2016). Metodología para el análisis de correlación y concordancia en equipos de mediciones similares. *Universidad y Sociedad*, 8(4), 65-70.
- McBride, G. B. (2005). *A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's concordance correlation coefficient*. National Institute of Water & Atmospheric Research.
- McDemid, R. (2021). Statistics in medicine. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 22(7), 454-462. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.05.009>
- Merriman, M. (1877). On the history of the method of least squares. *The Analyst*, 4(2), 33-36. <https://doi.org/10.2307/2635472>
- Mishra, P., Singh, U., Pandey, C. M., Mishra, P., & Pandey, G. (2019). Application of Student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(4), 407-411. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_94_19
- Morgan, C. J., & Aban, I. (2016). Methods for evaluating the agreement between diagnostic tests. *Journal of Nuclear Cardiology*, 23(3), 511-513. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0175-7>
- Müller, R., & Büttner, P. (1994). A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Statistics in Medicine*, 13(23-24), 2465-2476. <https://doi.org/10.1002/sim.4780132310>
- Myles, P. S., & Cui, J. (2007). Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 309-311. <https://doi.org/10.1093/bja/aem214>
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2002). *Method comparison and bias estimation using patient samples, approved Guideline (EP9-A2, 2nded., Vol. 22, No. 19)*. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Nickerson, C. A. (1997). A note on "A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility". *Biometrics*, 53(4), 1503-1507. <https://doi.org/10.2307/2533516>
- Oldham, P. D. (1962). A note on the analysis of repeated measurements of the same subjects. *Journal of Chronic Diseases*, 15(10), 969-977. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(62\)90116-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(62)90116-9)
- Oleson, J. J., Brown, G. D., & McCreery, R. (2019). The evolution of statistical methods in speech, language, and hearing sciences. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 62, 498-506. https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-H-ASTM-18-0378
- Pandis, N. (2021). Why using a paired t test to assess agreement is problematic? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 160(5), 767-768. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2021.07.001>
- Passing, H., & Bablok, W. (1983). A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 21, 709-720. <https://doi.org/10.1515/cclm.1983.21.11.709>
- Payne, R. B. (1997). Method comparison: Evaluation of least squares, Deming and Passing/Bablok regression procedures using computer simulation. *Annals of Clinical Biochemistry*, 34(3), 319-320. <https://doi.org/10.1177/000456329703400317>
- Pearson, K. (1896). Mathematical contributions to the theory of evolution. -III. Regression, heredity,

- and panmixia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character*, 187, 253-318. <https://doi.org/10.1098/rsta.1896.0007>
- Pearson, K. (1930). *The life, letters and labours of Francis Galton* (Vol. IIIA Correlation, personal identification and eugenics). Cambridge at the University Press.
- Rojas, C. M., Puerta, J., Gomez, J., & Calvache, J. A. (2016). Reproducibilidad de las mediciones clínicas. *Revista Facultad de Salud*, 8(1), 42-47. <https://doi.org/10.25054/rfs.v8i1.1335>
- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, 126(5), 1763-1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
- Senn, S., & Richardson, W. (1994). The first t-test. *Statistics in Medicine*, 13(8), 785-803. <https://doi.org/10.1002/sim.4780130802>
- Smith, M. W., Ma, J., & Stafford, R. S. (2010). Bar charts enhance Bland-Altman plots when value ranges are limited. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(2), 180-184. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.001>
- Stevens, N. T., Steiner, S. H., & MacKay, R. J. (2017). Assessing agreement between two measurement systems: An alternative to the limits of agreement approach. *Statistical Methods in Medical Research*, 26(6), 2487-2504. <https://doi.org/10.1177/0962280215601133>
- Stöckl, D., Dewitte, K., & Thienpont, L. M. (1998). Validity of linear regression in method comparison studies: Is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clinical Chemistry*, 44(11), 2340-2346. <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.11.2340>
- Student. (1908). The probable error of a mean. *Biometrika*, 6(1), 1-25. <https://doi.org/10.2307/2331554>
- Taffé, P. (2018). Effective plots to assess bias and precision in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 27(6), 1650-1660. <https://doi.org/10.1177/0962280216666666>
- Taffé, P. (2019). Assessing bias, precision, and agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research* 29(3), 778-796. <https://doi.org/10.1177/0962280219844535>
- Taffé, P. (2021). When can the Bland & Altman limits of agreement method be used and when it should not be used. *Journal of Clinical Epidemiology*, 137, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.04.004>
- Taffé, P. (2023). Use of clinical tolerance limits for assessing agreement. *Statistical Methods in Medical Research*, 32(1), 195-206. <https://doi.org/10.1177/09622802221137743>
- Taffé, P., Halfon, P., & Halfon, M. (2020). A new statistical methodology overcame the defects of the Bland & Altman method. *Journal of Clinical Epidemiology*, 124, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.03.018>
- Temel, G., & Erdogan, S. (2017). Determining the sample size in agreement studies. *Marmara Medical Journal*, 30, 101-112. <https://doi.org/10.5472/marumj.344822>
- Ungerer, J. P. J., & Pretorius, C. J. (2018). Method comparison - a practical approach based on error identification. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(1), 1-4. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0842>
- Vetter, T. R., & Schober, P. (2018). Agreement analysis: What he said, she said versus you said. *Anesthesia & Analgesia*, 126(6), 2123-2128. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002924>
- Watson, P. F., & Petrie, A. (2010). Method agreement analysis: A review of correct methodology. *Theriogenology*, 73(9), 1167-1179. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.01.003>
- Westgard, J. O. (1998). Points of care in using statistics in method comparison studies. *Clinical Chemistry*, 44(11), 2240-2242. <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.11.2240>
- Westgard, J. O., & Hunt, M. R. (1973). Use and interpretation of common statistical tests in method-comparison studies. *Clinical Chemistry*, 19(1), 49-57. <https://doi.org/10.1093/clinchem/19.1.49>

- Wilkerson, S. D. (2008). Application of the paired t-test. *Xavier University of Louisiana's Undergraduate Research Journal*, 5(1), Article 7.
- Zaki, R., Bulgiba, A., & Ismail, N. A. (2013). Testing the agreement of medical instruments: Overestimation of bias in the Bland-Altman analysis. *Preventive Medicine*, 57(Suppl), S80-S82. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.01.003>
- Zaki, R., Bulgiba, A., Ismail, R., & Ismail, N. A. (2012). Statistical method used to test for agreement of medical instruments measuring continuous variables in method comparison studies: A systematic review. *PLoS ONE*, 7(5), Artículo e37908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037908>
- Zaki, R., Bulgiba, A., Nordin, N., & Ismail, N. A. (2013). A systematic review of statistical methods used to test for reliability of medical instruments measuring continuous variables. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(6), 803-807.
- Zimmerman, D. W. (1997). Teacher's corner: A note on interpretation of the paired-samples t test. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 22(3), 349-360. <https://doi.org/10.3102/10769986022003349>

Polimorfismos g-2548a en el gen de leptina y q223r en el gen del receptor de leptina: una revisión de su relación con el sobrepeso y la obesidad

Polymorphisms g-2548a in the leptin gene and q223r in the leptin receptor gene: a review of their relationship with overweight and obesity

Edna R. Calderón Vega*¹, Sergio Melgar¹, Isela Parra²

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala;
²Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico Biológicas,
Universidad Autónoma de Guerrero, México

Autor al que se dirige la correspondencia: ednaruthcalderonvega@gmail.com

Recibido: 19 de noviembre 2020 / Revisión: 21 de abril 2023 / Aceptado: 16 de junio 2023

Resumen

La obesidad es una enfermedad multifactorial determinada por interrelaciones complejas entre los genes con el medio ambiente y la forma de vida humana. Su prevalencia se relaciona con un mayor riesgo de muerte y con enfermedades crónicas. Los esfuerzos para reducir la obesidad no han tenido éxito, seguir investigando sobre los puntos de vista pertinentes a este tema es importante. La leptina es una proteína con una función endocrina fundamental en el control del hambre y el metabolismo energético. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para esta proteína, así como en su receptor, se han estudiado en relación con aumentos en el peso corporal, indicadores de obesidad y disfunción metabólica. Sin embargo, muchos estudios han sido variables en sus resultados. El artículo que se presenta es una revisión narrativa con el propósito de investigar la relación de variantes genéticas comunes como SNP LEP G-2548A y LEPR Q223R con obesidad y disfunciones metabólicas. Se utilizaron las siguientes palabras claves: leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), obesidad, sobrepeso, índice de masa corporal (IMC), polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), genética de la obesidad, síndrome metabólico (MeSH) durante las búsquedas en NCBI, PubMed, Google Scholar y Sciencedirect (Elsevier). Fueron 28 estudios pertinentes al tema que cumplieron con los criterios de inclusión, de un total de 101 artículos revisados. Hubo cuatro estudios con asociaciones significativas, siete estudios con ninguna y siete estudios con conclusiones indefinidas, lo que implica que la asociación de LEP y LEPR con obesidad/sobrepeso y sus fenotipos asociados aún no es concluyente, por lo que es pertinente continuar estudiando esta relación.

Palabras clave: Leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), obesidad, índice de obesidad, polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), genética de la obesidad, síndrome metabólico

Abstract

Obesity is a complex disease determined by interactions between genes with the environment and human lifestyle. Its prevalence is associated with an increased risk of death and chronic diseases. Efforts to reduce obesity have not been successful, so research on the insights relevant to this topic is important. Leptin is a protein with a critical endocrine function in appetite control and energy metabolism. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) for this protein, as well as in its receptor, have been studied in relation to increases in body weight, indicators of obesity, and metabolic dysfunction. However, many studies have been variable in their results. The article presented is a narrative review with the purpose of investigating the relationship of common genetic variants such as SNP LEP G-2548A and LEPR Q223R with obesity and metabolic dysfunction. The following keywords were used: leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), obesity, overweight, body mass index (BMI), single nucleotide polymorphisms (SNP), obesity genetics, metabolic syndrome (MeSH) during searches in NCBI, PubMed, Google Scholar and Sciencedirect (Elsevier). There were 28 studies relevant to the topic that met the inclusion criteria, out of a total of 101 articles reviewed. There were four studies with significant associations, seven studies with none and seven studies with undefined conclusions, which implies that the association of LEP and LEPR with obesity/overweight and its associated phenotypes is still inconclusive, so it is pertinent to continue studying this relationship.

Keywords: Leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), obesity, obesity index, single nucleotide polymorphism (SNP), obesity genetics, metabolic syndrome



Introducción

La obesidad se ha situado en la actualidad como uno de los problemas prioritarios de salud a nivel mundial. Al menos la mitad de la población de casi todos los países de América Latina están afectados por la obesidad y sobrepeso (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], 2016). Por su alarmante incremento en las últimas décadas y su difusión a lo largo del planeta, se ha considerado a la obesidad como una pandemia reciente, de tipo no infecciosa o contagiosa (Sánchez Muniz, 2016). Su presencia en una persona representa un factor de riesgo para padecer enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), principalmente diabetes, dislipidemias, enfermedad vascular cerebral y cardiovascular (ECV), cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y potencialmente fallecer por sus complicaciones (Garcés et al., 2016; Jaramillo-Jaramillo et al., 2017; National Center for Health Statistics [NCHS], s.f.; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). De acuerdo con Jaramillo-Jaramillo y colaboradores (2017), estas patologías se ven incrementadas considerablemente en una persona con obesidad. Por lo tanto, todo esto constituye un compromiso en la calidad de vida y una carga de gastos en salud, que afectan en lo económico social para el mundo en general.

De acuerdo con la OMS (2021), la obesidad cada día está más presente en países de bajos y medios ingresos, principalmente en las áreas urbanas. En este sentido, es interesante destacar sobre el término “*Globesity*” o *Globesidad*, que fue empleado por OMS desde el 2001, para denominar el progresivo aumento que la obesidad ha experimentado en el último medio siglo en los países desarrollados y cuyo comportamiento hacia los países en vías de desarrollo ha sido inevitable (Sánchez Muniz, 2016, pp. 6). Esto quiere decir que, si antes se consideraba a la obesidad y el sobrepeso como especialmente prevalentes en países con ingresos altos, esto también ha cambiado. Con el correr del 2020, conforme se fue instalando la pandemia de SARS-CoV-2 (Covid-19), las personas con obesidad fueron afectadas desproporcionadamente en comparación con las personas no obesas. A la fecha, resulta que la obesidad también agrava los problemas provocados por este virus siendo factor de riesgo de morbi-mortalidad (OMS, 2021).

Por su parte, el tejido adiposo desempeña un papel activo en los sistemas regulatorios del peso corporal. Por ejemplo, el adipocito puede funcionar

como una célula endocrina segregando una variedad de reguladores como la leptina (*LEP*), conocida como proteína ob (de obesidad); es una hormona peptídica que constituye una señal neuronal circulante que influye sobre el apetito y además regula el gasto energético. Dentro de estos mecanismos, *LEP* se secreta en proporción al tamaño de las reservas de grasa, es decir, su concentración se incrementa con el aumento de peso y de esta manera, actúa sobre el cerebro con el fin de regular el consumo de alimentos mediante el control del apetito (saciedad) y así mismo ejerciendo regulación metabólica del gasto de energía (Stenvinkel et al., 2016).

Desde hace más de dos décadas, se sabe que las mutaciones en *LEP* (que provocan una menor producción) o de *LEPR* (una menor función) derivan en un aumento del apetito, del consumo de alimentos (hiperfagia) y en obesidad patológica, lo que subraya la importancia de la señalización del sistema leptina de la saciedad en el cerebro. Su efecto hormonal estimula el “lipostato hipotalámico”, ejerciendo control en la regulación del peso corporal en los humanos. Los genes de *LEP* y *LEPR* han sido investigados en múltiples estudios, sobre los efectos de los polimorfismos comunes en estos y el impacto que puedan ejercer en la fisiopatología de la obesidad y fenotipos relacionados con el peso (Garcés et al., 2016). El polimorfismo de *LEP* más persistente e influyente relacionado con la obesidad es el *LEP G-2548A (rs7799039)* y para *LEPR*, entre los tres polimorfismos que son más estudiados están: *Lys109Arg*, *Lys656A* y *Gln223Arg*, siendo este último el más estudiado (Albuquerque et al., 2017).

Dada la relevancia de la molécula de leptina y sus variantes genéticas en relación con la obesidad mórbida, y considerando la variabilidad y cierta inconsistencia en los resultados de diversos estudios, así como la relativa escasez de publicaciones a nivel mundial y particularmente en el contexto latinoamericano, esta revisión narrativa se enfoca en artículos recientes sobre este tema. El objetivo es investigar la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R* con fenotipos asociados a la obesidad y el sobrepeso, incluyendo el índice de masa corporal (IMC), indicadores antropométricos y bioquímico-metabólicos. De esta manera, se busca contribuir a la comprensión de esta asociación de factores tal como se describe en la literatura existente.

Esta revisión de literatura se inició en noviembre de 2019 y durante 2020 a 2022 (con interrupciones relativas, debido a la pandemia de Covid-19. Para la ad-

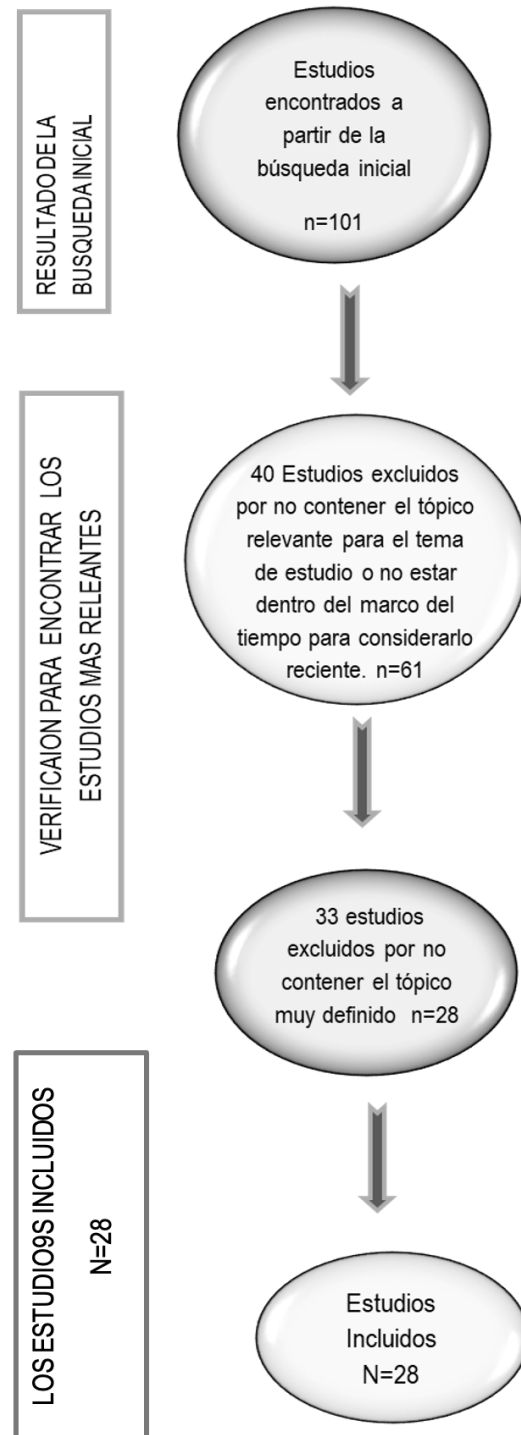
quisición de evidencia, se utilizaron las palabras clave: LEP (leptina), LEPR (receptor de leptina), IMC, obesidad, sobrepeso, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), genética de la obesidad, síndrome metabólico (títulos MeSH). Las búsquedas se realizaron en las bases de datos científicas en español e inglés: PubMed, NCBI, Sciencedirect (Elsevier), Google Scholar, para identificar estudios calificados con un rango comprendido entre 2016 a la fecha. El patrón o estrategia utilizados para explorar las bases de datos consistió en colocar en el campo de búsqueda las palabras clave, verificación que estas existieran en términos MeSH, luego agregarlos al buscador y el algoritmo coloca automáticamente los operadores booleanos respectivos. Posteriormente se colocaron filtros para afinar la búsqueda y obtener los resultados, con los cuales se realizó de forma individual la presente revisión.

Las características que se tomaron para ser considerados como selección para la inclusión de los artículos fueron: (1) Relevancia para el tema principal de la revisión. Los estudios debían contener los SNP comunes de interés de LEP y LEPR, así como con fenotipos o resultados relacionados con la obesidad, como indicadores bioquímico-metabólicos (glicemia, lípidos séricos), antropométricos (IMC, circunferencia cintura/cadera, peso), adiposidad (porcentaje de grasa corporal, Índice cintura-cadera); (2) Coincidencia con el marco de tiempo delimitado. Tomando en cuenta que la revisión de artículos inició a finales del 2019, se tomó como base a partir del 2016 para contar como información más reciente; y (3) Originalidad de los artículos. No se incluyeron artículos sobre animales o microbiológicos o que no cumplieran con los criterios inclusivos. Se seleccionaron 101 artículos para revisar, de los cuales 28 estudios fueron relevantes para el tema, con cumplimiento más cercano a los criterios de inclusión.

En la Figura 1 presenta un diagrama de flujo, que muestra cómo se seleccionaron e incluyeron los estudios en la revisión. Así mismo en la Tabla 1 (Materiales complementarios), se detallan los resultados con base a estos criterios como los más necesarios a resaltar. Se encontraron catorce estudios descritos con asociación significativa, en siete estudios no se encontraron asociación y siete concluyen de forma indefinida, lo que sugiere que la asociación de LEP y LEPR con obesidad/sobrepeso y sus fenotipos relacionados, aun no es concluyente, necesitando más estudios uniformes.

Figura 1

Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección e inclusión de estudios en la revisión



Contenido

Contexto epidemiológico de la obesidad

La obesidad como estado mórbido, ha emergido como un dilema de salud pública crucial en prácticamente todas las regiones del mundo; su alarmante aumento en las últimas décadas, la ha convertido en una pandemia por su amplia distribución y prevalencia. El aumento desproporcionado de adiposidad puede constituir un factor de riesgo relevante de padecer ECNT. Así mismo, las ECNT causan la defunción de 41 millones de personas cada año por sus complicaciones, lo que equivale al 71% de las muertes que se producen en el mundo (OMS, 2021). Independientemente de su desenlace, todo esto también repercute en la disminución de la calidad de vida, sumado a los gastos en salud que producen. Según la literatura, al parecer, las causas principales de este aumento pueden explicarse desde su origen genético, ambiental y conductual, donde la ingesta excesiva o descontrolada de alimentos hipercalóricos (con amplia disponibilidad hoy en día), el estrés y sedentarismo, que derivan del ritmo de vida cotidiano, establecen un mal equilibrio entre el gasto energético y la ingestión alimentaria (Rana et al., 2021). Estos factores, principalmente el ambiente y la conducta alimentaria, reflejan la complejidad de esta patología, cuyas interacciones a lo largo del tiempo la colocan como una enfermedad crónica. No obstante, así como su establecimiento es paulatino, así también su dificultad para revertirla, al menos en el corto o mediano plazo.

Partiendo del vínculo existente entre el aumento de adiposidad y anomalías metabólicas graves y sus consecuencias, algunas personas más que otras, tienen mayor tendencia a desarrollar formas severas de obesidad, a pesar de su exposición a los mismos factores (Dagdan et al., 2018; Sherling et al., 2017). Esto puede deberse a un grado diferente de susceptibilidad, que también puede explicarse por la predisposición genética del individuo (Gómez-Landeros et al., 2019; Jaramillo-Jaramillo, 2017). La comprensión de la maquinaria biomolecular implicada en el aumento de peso, permite el entendimiento de este vínculo. En la actualidad se han hecho grandes avances en la identificación de componentes del sistema homeostático que regula el peso corporal, incluidos varios de los genes responsables de la obesidad animal y humana (Mozaffarian, 2016).

La OMS (2021) da un enfoque sistemático de la obesidad y sobrepeso definiéndoles como un exceso y

acumulación de grasa corporal anormal, que puede ser dañino para la salud. Los parámetros contemplados, para sobrepeso equivalen a tener un índice de masa corporal (IMC) mayor que 25 kg/m² pero menor que 30 kg/m². Por su parte, la obesidad equivale a un IMC mayor o igual que 30 kg/m² pero menor que 40 kg/m² y la obesidad grave comprende a un IMC mayor o igual que 40 kg/m² (Ceballos-Macías et al., 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute, s.f.). Desde la perspectiva bioquímica, la obesidad surge de un desorden en los sistemas reguladores de la masa corporal, cuya causa elemental es un desequilibrio energético-metabólico entre calorías consumidas y gastadas, que se traduce en un exceso del depósito de grasa corporal (Garcés et al., 2016). Esta acumulación de exceso de grasa parece establecerse desde los mismos orígenes del hombre, cuando las sociedades primitivas para su sobrevivencia diaria demandaban una actividad física intensa y la disponibilidad de alimento era de forma intermitente. De esta manera, el almacenamiento de un excedente de energía calórica en forma de grasa, era fundamental y la tendencia genética que la favorecía tenía un valor de sobrevivencia (Malo-Serrano et al., 2017). A lo largo de la historia de la humanidad, conforme las sociedades fueron desarrollándose, el estilo de vida fue cambiando, más no necesariamente la tendencia genética ahorradora de calorías. El comportamiento epidemiológico obesogénico, juntamente con ENCT asociadas, han ido radicalmente al alza desde la última mitad del siglo pasado (Espinosa-Arreola et al., 2019).

Contexto Fisiológico y Bioquímico de la obesidad y papel de la leptina

Cuando la ingesta de calorías supera el gasto energético-metabólico, ocurre el desbalance entre el aumento de la energía y un bajo gasto energético, lo cual, si es recurrente se asocia con el aumento de la adiposidad (ganancia de peso). Dado que la obesidad es una condición heterogénea multifactorial, la obesidad poligénica describe al modelo que explica el mecanismo subyacente a este desequilibrio, e involucra una interacción compleja de factores bioquímicos, neurológicos y ambientales, como principales contribuciones a explicar ese origen multifactorial (Irecta Nájera & Álvarez Gordillo, 2016). El estudio de este modelo poligénico permite la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la condición obesogénica como los genes, las expresiones genéticas,

las relaciones entre hormonas y proteínas, así como la interacción con el medio ambiente. La regulación del apetito, gasto energético y peso corporal, incluye sistemas que ajustan a estos con el consumo de alimentos, mediante señalización para ejercer dicha regulación (Espinosa-Arreola et al., 2019).

Para el organismo, mantener el peso corporal equilibrado se logra a través de vías bioquímicas, mediante neuropéptidos y otras moléculas, que a su vez son controladas por otros factores. Estas regulan la saciedad y sensación de apetito, a través de receptores y mecanismos de señalización, que controlan el uso metabólico de los macronutrientes energéticos y el aumento de los depósitos grasos (Martins et al., 2018). También está claro que el tejido adiposo es hormonalmente activo, produciendo hormonas conocidas como adipocinas, tales como la LEP, ghrelina, adiponectina y la resistina, factores de crecimiento y citosinas proinflamatorias, que en conjunto pueden alterar el equilibrio energético. La hormona LEP, es un elemento fisiológico clave, que actúa sobre las células nerviosas del cerebro para regular el apetito (ingesta de alimentos) y consecuentemente el peso (Leońska-Duniec et al., 2018). Este es un péptido de influencia molecular importante en la obesidad.

Los aspectos bioquímicos y moleculares de la LEP, así como de sus sistemas de señalización intracelular tienen acción fundamental en regular el apetito y el equilibrio energético y han sido revisados en estudios diversos (Rana et al., 2021; Xu et al., 2018). El principal mecanismo de LEP es actuar sobre el sistema nervioso para regular el consumo de alimentos mediante el control del apetito y por otro lado, ejerce regulación metabólica del gasto energético; sus efectos están mediados por su unión a los receptores en el hipotálamo (en el núcleo arqueado) y del receptor de Melanocortina (Leońska-Duniec et al., 2017). Se

ha demostrado en estudios experimentales con ratones deficientes (ob/ob), que LEP controla la saciedad, presentando hiperfagia (Quiroga-de Michelena, 2017).

El nombre leptina, proviene del vocablo griego “*leptos*” (delgado), es una adiponectina de 16kDa, que fue clonada e identificada en 1995 (García-Torres et al., 2017). Es un péptido-hormona de 167 aminoácidos, sintetizada en los adipocitos, en el tejido adiposo blanco (TAB). Como hormona, se elabora y secreta en proporción al tamaño de las reservas de grasa, actuando sobre el cerebro para regular la ingesta de alimentos y el gasto de energía. Tiene una estructura proteica terciaria, similar a la de citoquinas de cadena larga helicoidal, como el factor inhibidor de la leucemia e interleucina-6 (Garavito et al., 2020). El gen de LEP fue descubierto inicialmente en estudios con ratones obesos (de allí que se le llama gen ob). Se encuentra ubicado en el cromosoma 7, en la región q.31.3 (cromosoma 7q31.3) y su cadena de ADN posee más de 15,000 pares de bases. Este gen ob, contiene tres exones y dos intrones, los cuales codifican una proteína madura, que incluyen un péptido señal de 21 amino ácidos (Albuquerque et al., 2017).

La *resistencia a la leptina*, es la capacidad disminuida de LEP para regular el apetito y la ganancia de peso, que puede conducir a fenotipos relacionados con la obesidad (saciedad anormal, tasa metabólica disminuida, alimentación hedónica, etc.). Los defectos metabólicos identificados de esta adipocina, por ejemplo, en el transporte a través de la barrera hematoencefálica, en la señalización de LEPR y en las vías neuronales de regulación para la homeostasis de la energía, son algunos de los mecanismos implicados en la resistencia a LEP (Daghestani et al., 2019). En las Figuras 2A, 2B y 3 se muestra el esquema de la señalización de la leptina, así como los polimorfismos más comunes de LEP y LEPR.

Figura 2

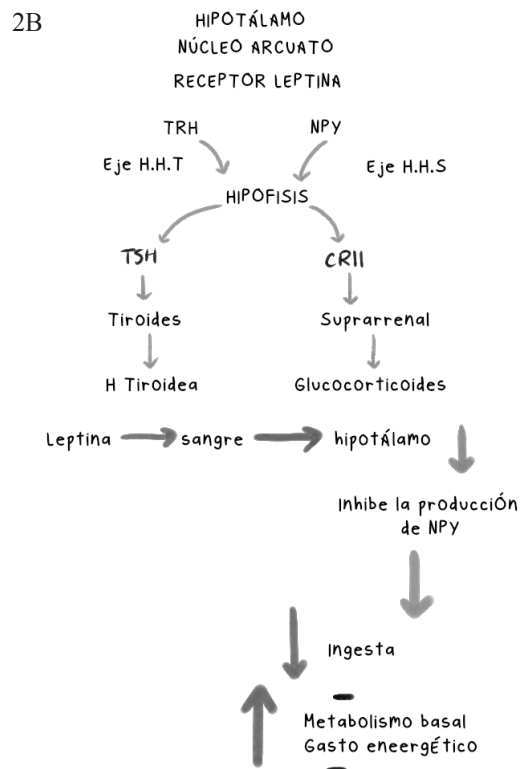
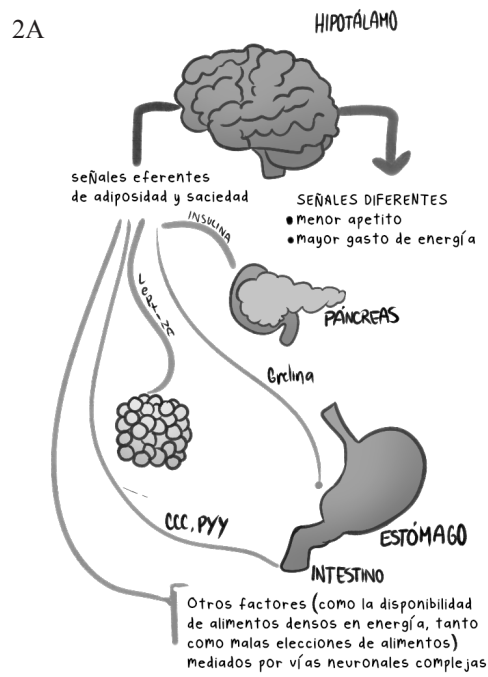
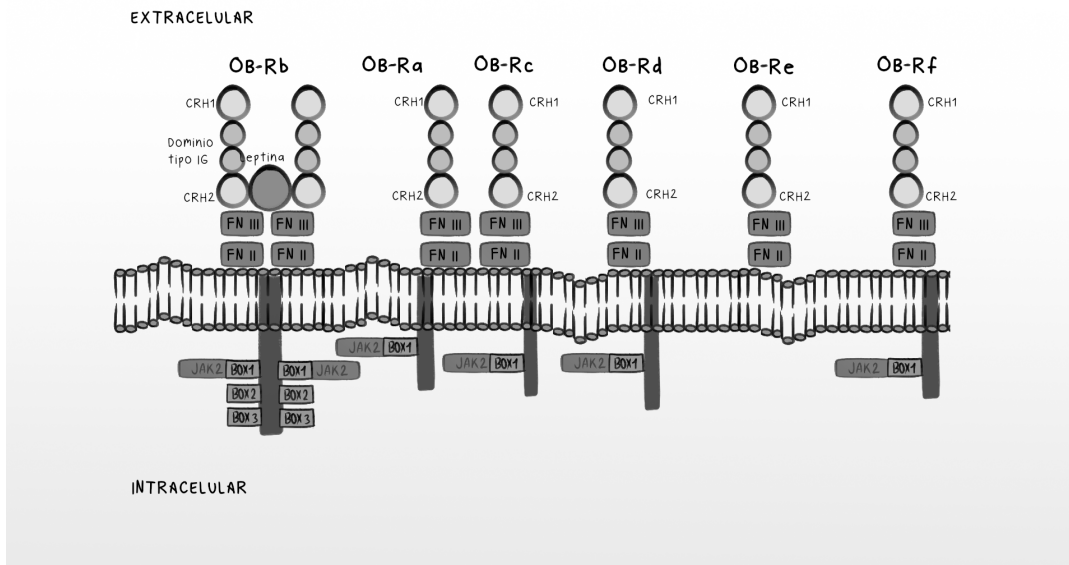


Figura 3

Estructura de la leptina y de sus receptores y mecanismos de señal intracelular de la leptina



Nota. En la figura se ilustran las seis isoformas del receptor de leptina (Ob). El dominio extracelular es similar entre las isoformas. CHR1 y CHR2: Dominios de unión a citoquinas. FN II: Dominio tipo II de fibronectina. FN III: Dominio tipo III de fibronectina y de unión a inmunoglobulina. El dominio intracelular varía entre las isoformas. Isoforma b contiene las 3 cajas (BOX1, BOX2, BOX3) que son las que pueden desencadenar fosforilación de las moléculas JAK, que activadas pueden activar los residuos de tirosina del receptor y activar las moléculas STAT para continuar la señalización.

Mecanismos moleculares y Vía de señalización de LEP y LEPR

El gen del LEPR fue identificado y clonado en el plexo coroideo, en el sistema ventricular encefálico. En los ratones db/db se encuentra mutado, los cuales poseen el mismo fenotipo del ratón ob/ob, es decir, una variación de este (son una fenocopia), con la diferencia de que estos últimos, son insensibles por completo a la infusión con leptina de origen exógeno a nivel experimental (Nappo et al., 2017). LEPR pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo 1 y codifica seis isoformas distintas, denominadas alfabéticamente LEPRa a LEPRf; se originan por corte y empalme (*Splicing*) alternativo del ARNm original. Tienen en común un dominio extracelular y otro de transmembrana, mientras que el dominio intracelular es variable entre las seis isoformas. Esto representa una caracterís-

tica para cada una de ellas, de tal manera que existen las isoformas cortas LEPRa, LEPRc, LEPRd, LEPRf, así como una larga o LEPRb y una forma soluble o LEPRE. Estas últimas pueden detectarse en la circulación sistémica (Daghestani et al., 2019). El receptor LEPR (OBR) utiliza la vía de señalización JAK/STAT3 donde ejerce su función neuroendocrina en el núcleo arcuato (Urrego et al., 2016).

En personas con obesidad y en pacientes con DM, los niveles de LEP se encuentran elevados, como consecuencia de la resistencia a esta hormona de estos pacientes. Se ha confirmado que varias mutaciones en LEP están asociadas con la obesidad monogénica no sindrómica (Sánchez et al., 2016). En cuanto a la acción en el hipotálamo, LEP se une a LEPR, el receptor se dimeriza activando a las quinasas JAK2, posibilitando su propia fosforilación y la de residuos de tirosina en LEPR. Este proceso bioquímico activa la transcripción

de factores de transcripción del tipo STAT3 que a continuación se dimerizan y se translocan hasta el núcleo (Daghestani et al., 2019).

Dentro del contexto genético de la obesidad, a lo largo de las últimas tres o cuatro décadas, mediante diversos estudios, se ha logrado identificar las variantes genéticas de mayor impacto en el incremento del riesgo de obesidad. Desde el descubrimiento de la leptina en 1994, se han realizado múltiples estudios para investigar la correlación de los polimorfismos de LEP y LEPR, con el desarrollo de obesidad y de factores de riesgo de padecer complicaciones metabólicas, por ejemplo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia, entre otras (Nappo et al., 2017).

De acuerdo con la literatura, un aproximado al 5% de los casos de obesidad severa, es causado por la llamada obesidad monogénica -no sindrómica-. Su investigación resulta muy importante, ya que permite identificar genes que se heredan de forma mendeliana, determinando formas extremas y raras de obesidad (Albuquerque et al., 2017).

Este comportamiento está controlado por un sistema complejo, que está formado por dos tipos de neuronas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Estas neuronas secretan el Neuropeptido Y (NPY) y el péptido relacionado a Agouti (AgRP) (hormona estimulante de los alfa melanocitos), que a su vez, se originan de la “proopiomelanocortina” (POMC) (Quiroga-de Michelena, 2017). La función de las neuronas del núcleo arcuato está controlada por diversas hormonas como leptina, insulina, ghrelina, polipéptido YY (PYY), glucocorticoides, adrenocorticotrofina y la hormona liberadora de corticotrofina, así como los sistemas neurotransmisores del cerebro serotoninérgico, dopaminérgico, adrenérgico y “GABAérgico” (García-Torres et al., 2017; Xu et al., 2018).

En el núcleo arqueado (ARC), LEP se une a LEPR en las neuronas que expresan POMC y estimula su transcripción. La POMC es un polipéptido precursor de 241 aminoácidos y se escinde para producir múltiples hormonas peptídicas, incluida la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) y el Neuropeptido anorexigénico predominante del neurocircuito ARC-PVN (núcleo paraventricular). La α -MSH se une al receptor de melanocortina-4 (MC4R). Los roedores que carecen de POMC o MC4R se vuelven extremadamente obesos. La interrupción de este circuito en humanos da como resultado una obesidad severa de inicio temprano, como en individuos con variantes

genéticas en POMC, prohormona convertasa 1 (PC1), enzima involucrada en el procesamiento de POMC y el MC4R (van der Klaauw, 2018; Xu et al., 2018).

Polimorfismos de LEP y LEPR

Un polimorfismo se entiende como la variación en la secuencia de nuestro código genético (ADN) y que aparecen en la población con una frecuencia mayor al 1%; mientras que una mutación se refiere a cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos u ordenación del ADN, que se detectan al comparar la secuencia de un gen determinado y que presenta frecuencias inferiores a las descritas para los polimorfismos. Algunas mutaciones genéticas raras y únicas pueden causar obesidad en humanos (de Faria et al., 2017; Garcés et al., 2016). El genotipo, además de los factores ambientales, puede explicar un porcentaje importante de la variación del IMC, cuando también explica una modificación de la ingesta de alimentos y el gasto energético (García-Solís et al., 2016).

Se ha documentado que para el caso de LEP, las mutaciones en el gen codificante causan una menor producción, y en el caso de LEPR causa una menor función. Esto resulta en una hiperfagia (aumento del apetito y consumo de alimentos) y por lo tanto, en una obesidad patológica (Gajewska et al., 2016; Jaramillo-Jaramillo et al., 2017; Mărginean, Mărginean, Voicăzan et al., 2016). También es importante mencionar los polimorfismos que se conocen en los dos genes estudiados en la presente revisión, su localización en el gen y el probable papel funcional de los polimorfismos que se analizan.

LEP *G-2548A (rs7799039)* consiste en un polimorfismo (mutación) de un solo nucleótido (SNP), que tiene una sustitución de G (guanina) por A (adenina) en el nucleótido (nt) - 2548, corriente arriba del sitio de inicio ATG, correspondiente a la zona promotora del gen LEP (Garcés et al., 2016). En cuanto al SNP del gen LEPR *Q223R A>G (A668G) (dbSNP: rs1137101)*, ocurre como resultado de una sustitución no conservadora de A por G en el exón 6 en nt 668 desde el codón de inicio, dando como resultado un cambio de aminoácidos glutamina a arginina. Esta variante funcional reduce la unión a leptina y por lo tanto, altera su señalización y probablemente puede afectar la respuesta a la restricción energética (Gajewska et al., 2016). Los estudios en varias poblaciones con medidas de obesidad han replicado la asociación con *Q223R* SNP con el alelo variante G que confiere un mayor riesgo

(Illangasekera et al., 2020). Las variantes génicas de LEP y LEPR podrían ejercer un papel importante en la patogénesis de afecciones como la diabetes tipo 2 y la obesidad, que se debe seguir investigando (Bains et al., 2020).

Por otro lado, se ha demostrado la relación de los SNP en LEP y LEPR con marcadores y fenotipos metabólicos de la obesidad, por ejemplo, algunos alelos han sido asociados con el aumento de adiposidad y el IMC (García-Solís, 2016; Ghalandari, et al., 2016). A este respecto, los estudios han sugerido que *SNP rs7799039 LEP (-2548G>A)* y *rs1137101 LEPR (Gln223Arg)*, están presentes en fenotipos como adiposidad, aumento del índice de masa corporal, ganancia exagerada de peso, hiperleptinemia o predisposición a la resistencia a la leptina y síndrome metabólico, en diferentes poblaciones del mundo (Aris et al., 2016; Dagdan et al., 2018; Rana et al., 2021; Rodríguez-Arroyo et al., 2016). De esta manera, diversos estudios concluyen en que, el polimorfismo de leptina más persistente e influyente relacionado con la obesidad, es el *G-2548A*.

El papel que juegan los adipocitos en la homeostasis de la energía corporal, sensibilidad a la insulina, metabolismo de carbohidratos y lípidos, ha sido reconocido cada vez más a partir de última década del siglo pasado (López-Rodríguez et al., 2020). Dentro de la producción endocrina adipocitaria, LEP tiene la acción principal de actuar como “señal de saciedad”. La expresión génica de LEP está regulada por la ingesta de alimentos, el estado energético, hormonas y el estado inflamatorio, lo cual afecta al metabolismo, estimulando la oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la lipogénesis y, por ende, el depósito ectópico de grasa (adiposidad), en tejidos como hígado y/o músculo (García-Torres, 2017).

La relevancia genética de esta hormona en la obesidad también ha sido explicada por otros autores, sobre el hecho de observar cómo niños que son adoptados, suelen exhibir un peso corporal que se correlaciona, más bien con el de los padres biológicos, que con el de los padres adoptivos (Albuquerque et al., 2017; Mărginean, Mărginean, Iancu et al., 2016). Otros estudios más recientes (Marcos-Pasero et al., 2020), señalan que, algunas mutaciones genéticas raras también pueden causar obesidad mórbida en humanos. En el caso del gen de LEP lo hacen disminuyendo su producción, y en LEPR disminuyendo su función. De nuevo se resalta la importancia génica de esta hormona en la regulación del peso corporal, y por lo tanto en la obesidad. En el caso de la obesidad monogénica, la

mayoría de los genes implicados están relacionados con el sistema o vía leptina-melanocortina (POMC). Los polimorfismos en genes que involucran esta vía parecen estar asociados con la relación obesidad-alteraciones cardiometabólicas (Manriquez et al., 2018).

Las mutaciones asociadas a POMC y prohormona convertasal en la vía de señalización hipotalámica LEP-melanocortina, de regulación de la homeostasis energética, han sido estudiadas en diversas poblaciones para explicar la susceptibilidad genética a la obesidad como variantes asociadas con la ingesta dietética (Martins et al., 2018), con diabetes tipo 2 (Meshkani et al., 2016), con riesgo cardiometabólico (Khodarahmi, 2020) e incluso cáncer de mama (Andò et al., 2019).

Resumen narrativo de los resultados de los estudios revisados sobre SNP de LEP/LEPR, su relación con obesidad y factores de salud asociados

El resumen de los artículos revisados se representa en la Tabla 1 (Materiales complementarios), para mostrar de forma gráfica los datos más relevantes de cada artículo (autor, año, país o población, muestra, resultados/conclusiones), de acuerdo con los criterios más importantes de resaltar.

Posterior a la identificación y caracterización molecular de LEP y de su receptor, como ya se mencionó anteriormente, el tejido adiposo, en su papel como emisor de señales eferentes, mediante péptido, comenzó a acaparar atención de investigadores desde la segunda mitad del siglo pasado. No obstante, según García-Torres y colaboradores (2017), si bien LEP no fue la primera adipocina descrita, posteriormente a la identificación de su receptor (entre 1995 y 1996), a la fecha actual, es la adipocina “mejor estudiada”.

Muy recientemente, Costa y colaboradores (2022), realizaron una revisión de literatura integradora, para recopilar información que demuestre la relación entre la presencia de polimorfismos genéticos asociados a leptina, y el desarrollo de obesidad. Los resultados obtenidos indicaron una asociación entre la presencia de variantes génicas y cambios en los procesos de síntesis de LEP y su unión a sus receptores, implicándola en procesos metabólicos que pueden favorecer la obesidad.

Pereira y colaboradores (2022), revisó la vía del receptor hipotalámico MC4R de melanocortina y del receptor proopiomelanocortina (POMC), indicando que

estas, junto con la producción de hormonas del equilibrio energético como la leptina, siguen ejerciendo los mecanismos integrales en el control de la ingesta de alimentos y del peso corporal. Los cambios en esta vía, por lo tanto, pueden resultar en alteraciones genéticas como mutaciones y los polimorfismos asociados a estas proteínas, y pueden generar variaciones en la regulación metabólica del apetito y la saciedad. Esto influye en el desarrollo de obesidad de inicio temprano y resalta el papel multifacético de la leptina, como una adipocina clave dentro de los mecanismos implícitos en el control del peso corporal. La alteración de sus vínculos fisiológicos, sigue siendo modelos importantes en el estudio de factores determinantes para el desarrollo de la obesidad.

En el estudio de Khaki-Khatibi y colaboradores (2022), se realizó una revisión sistemática y metanálisis, investigando la asociación de variantes génicas de *SNP LEP G-2548A*, con enfermedad cardíaca coronaria, obesidad y alto IMC, dado que los resultados de estudios anteriores llegaron a conclusiones diferentes. El análisis reveló una relación significativa entre el polimorfismo *G-2548A (rs12112075)* con enfermedad cardíaca, IMC alto y obesidad, indicando que las personas portadoras de este alelo tienen mayor riesgo de padecerlas. El estudio concluye que se necesita más investigación para comprender esta asociación.

Algunos estudios revisados (Almeida et al., 2018; Garavito et al., 2020; Quiroga-de Michelena, 2017; Sánchez et al., 2016), identifican una relación entre los niveles de LEP y el incremento en el tejido adiposo, asociado de forma positiva, pero débiles a un riesgo elevado de alteraciones metabólicas en los carbohidratos y en el perfil lipídico.

De forma general, la revisión bibliográfica de los SNP identificados, muestra que las variantes génicas en *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R*, han sido relacionadas con los niveles elevados de leptina en suero y con el sobrepeso u obesidad en algunas poblaciones estudiadas, pero no así en otras. Como ya se ha mencionado, la relevancia del trasfondo genético en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades es demostrada, pero las asociaciones aun no son definitivas (Garcés et al., 2016). La frecuencia del alelo G en los SNP de LEP, se ha encontrado “significativamente mayor” en personas con sobrepeso y obesidad, cuando se ha asociado con niveles de leptina, IMC, masa grasa y presión arterial (Jiang et al., 2017). Cabe mencionar que otros estudios no han logrado demostrar alguna asociación consistente entre los polimorfismos de LEP o LEPR y obesidad (Garavito et al., 2020).

Los polimorfismos *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R* han sido variables asociadas a diferentes comorbilidades en diferentes poblaciones (Jiang et al., 2017). Meshkani y colaboradores (2016) investigaron la asociación de estas variantes génicas con diabetes tipo 2, en población iraní de ambos sexos. Mediante PCR RFLP estudió 378 controles normo glicémicos y 154 diabéticos tipo 2. Sus resultados sugieren que *LEP G-2548A* puede estar asociado con diabetes tipo 2 entre las participantes femeninas iraníes, mientras que *LEPR Q223R* no estuvo asociada, pero este sí podría estar relacionado con rasgos metabólicos en esta población. Por su parte, Rodríguez-Arroyo y colaboradores (2016) estudio el polimorfismo *rs2167270* de LEP (junto con otras variantes), y su relación con sobrepeso, obesidad y riesgo de enfermedades crónicas en adultos venezolanos. Dentro de sus conclusiones se indica que en la mayoría de las variantes genéticas estudiadas, se registró la asociación con el sobrepeso y la obesidad de los genotipos ancestrales, aunque sin ser significativa. Concluyen, entre otras que, el polimorfismo *rs5742911* podría resultar útil como indicador del riesgo de enfermedades crónicas.

De forma similar, Rojano-Rodríguez y colaboradores (2016), en su estudio sobre polimorfismos del LEPR como factores de riesgo de obesidad mórbida en sujetos mejicanos, sin encontrar asociación significativa, sugiriendo la necesidad de más estudios. En cuanto a la investigación de variantes relacionadas con obesidad y sus complicaciones cardiometabólicas, en un estudio español, Garcés y colaboradores (2016), se evaluó sobre una posible conexión entre los polimorfismos *G-2548A* de LEP y *Gln223Arg* de LEPR, con el establecimiento de obesidad y resistencia a la insulina (RI), en niños y adolescentes pre-púberes. En el estudio se demostró una asociación entre la presencia del genotipo Gln/Gln de LEPR, con RI (factor de riesgo cardiometabólico), en los participantes con sobrepeso/obesidad y se encontró un riesgo 2,6 veces más alto de presentar RI, que los niños con genotipo Arg/Arg y Gln/Arg.

El estudio de Jiang y colaboradores (2017), investigó las asociaciones de los polimorfismos *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R*, con la enzima creatina quinasa (CK) inducida por Estatinas, en pacientes chinos con un fenotipo de obesidad como la hiperlipidemia, en dos regiones geográficas distintas. Concluyen que el efecto adverso del polimorfismo *LEP G-2548A* sobre el aumento de los niveles de CK puede ser dependiente del medio ambiental con susceptibilidad genética

para aquellos que reciben tratamiento con Estatinas, pero se agrega que se necesita más investigación para identificar factores específicos a nivel individual para aclarar la práctica que modifica el efecto del genotipo.

El tejido adiposo blanco, es un órgano endocrino importante que secreta adipocinas implicadas en la obesidad, entre ellas LEP. De esta manera, Zayani y colaboradores (2017) investigaron sobre la asociación del SNP de LEPR con parámetros de obesidad, en su estudio epidemiológico llamado del “*co-razón de Hammam Sousse Sahloul*”. Dentro de sus resultados, ellos encontraron que el *LEP 2548G >A* entre otros más, parece contribuir a la obesidad, especialmente en relación con las medidas de circunferencia de cintura y cadera. El estudio concluye que, dentro de los polimorfismos estudiados, LEP fue uno de los que se relacionaron con parámetros de obesidad en la población estudiada.

Se han realizado múltiples estudios para investigar asociación de los polimorfismos de LEP y de LEPR con el desarrollo del sobrepeso y obesidad, con factores de riesgo de padecer complicaciones metabólicas. Los estudios más recientes encontrados en esta revisión, siguen generando información relevante sobre estas variantes génicas, a pesar de no contar con un modelo de valor establecido de forma uniforme. De esta manera, Nesrine y colaboradores (2018) estudiaron en voluntarios tunecinos, la asociación de los polimorfismos *G-2548A* del LEP y *Q223R LEPR*, con obesidad y síndrome metabólico (MetS) en 169 voluntarios no obesos y 160 obesos. El estudio demostró que la combinación de haplotipos de estas variantes se asocia con parámetros de síndrome metabólico (MetS) y riesgo de obesidad. Sin embargo, ellos indican que la importancia entre la obesidad y SNP desaparecen después de agregar la ingesta diaria de energía en ajuste, lo que sugiere una influencia de este polimorfismo en los efectos de la leptina sobre la saciedad y la ingesta energética.

Así mismo, Almeida y colaboradores (2018) estudiaron el efecto de polimorfismos asociados con el IMC sobre los fenotipos clínicos y metabólicos en niños pre-púberes en Portugal, evaluando características antropométricas, porcentaje de grasa corporal, parámetros bioquímicos y genotipificación. El polimorfismo LEPR fue asociado con disminuciones en el IMC, con efectos negativos débiles y medios sobre este sugiriendo que puede proteger ligeramente contra la obesidad en la infancia. Por su parte, Martins y colaboradores (2018) estudio en mujeres embarazadas

en Rio de Janeiro, Brasil variantes genéticas asociadas con la ingesta dietética como factores subyacentes al desarrollo de obesidad. Dentro de los genes candidatos LEP y LEPR fueron estudiados, encontrando asociaciones significativas para el consumo de carbohidratos.

García-Robles y Fafutis Morris (2019), evaluaron la frecuencia del polimorfismo *G-2548A*, en mujeres mexicanas obesas y su relación con medidas antropométricas (IMC, peso, circunferencia de cadera e índice cintura-cadera). Los principales resultados indicaron que las participantes portadoras del genotipo polimórfico AA, presentaron medidas ligeramente mayores, pero no hubo diferencia significativa. En cuanto al genotipo homocigoto silvestre GG, presentó una circunferencia de cadera mayor, respecto del genotipo heterocigoto GA, de forma significativa. El estudio concluye que no se encontraron diferencias importantes (significativas) en la distribución del polimorfismo de LEP, sugiriendo que podría contribuir en menor medida a indicadores antropométricos de obesidad en la población estudiada. Garavito y colaboradores (2020) tuvo similares resultados en su estudio con población de Barranquilla, Colombia, entorno a la asociación de polimorfismos en los genes del sistema leptina-melanocortina, con la obesidad. Los hallazgos reportados no indican asociación con obesidad concluyendo que fueron contradictorios, sugiriendo que faltan más estudios para considerar a estos polimorfismos como marcadores genéticos de riesgo de obesidad.

En otra parte del mundo, Illangasekera y colaboradores (2020), investigaron la asociación del polimorfismo *Q223R (rs1137101)* en población urbana y rural de Sri Lanka, con obesidad, en relación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. Sus hallazgos indican que los efectos del polimorfismo LEPR sobre la obesidad se acentúan en los grupos de IMC más altos, así mismo, que los factores potencialmente protectores contra la obesidad (dieta, actividad física) pueden atenuar la obesidad en sujetos con esta variante genética. Los resultados indican un grado de heterogeneidad étnica en el efecto del polimorfismo.

Rana y colaboradores (2021), investigaron sobre los efectos de las interacciones gen-gen y gen-ambiente, sobre el comportamiento alimentario y riesgo de obesidad en población paquistaní con cinco variantes genéticas clave asociadas a esta patología. Se encontró que las variantes génicas estudiadas interactúan con los factores de comportamiento para influir significativamente en varios rasgos antropométricos relacionados con la obesidad. El estudio concluyó que la interacción

entre la arquitectura genética y el comportamiento/entorno determina el resultado de los fenotipos antropométricos relacionados con la obesidad. De acuerdo con sus conclusiones, los autores sugieren promover estudios de interacción gen-ambiente / comportamiento para explorar el riesgo de trastornos complejos y multifactoriales, como la obesidad

Marcos-Pasero y colaboradores (2020), investigaron el polimorfismo *Q223R* de *LEPR* como predictor del aumento de peso y obesidad en la infancia y su asociación con posibles factores involucrados (estilo de vida) en Madrid, España. Se encontró asociación significativa ($p = 0.001$), con el crecimiento y ganancia de peso, mostrando un comportamiento diferente entre los genotipos GA y GG. El estudio concluye que sus resultados pueden contribuir a recomendaciones más personalizadas para prevenir la obesidad infantil. Valladares y colaboradores (2016), midieron la asociación entre *LEP* y *LEPR*, con obesidad infantil y conducta alimentaria, en 221 niños obesos chilenos. No se describen diferencias significativas entre los polimorfismos estudiados, y la obesidad infantil, aunque si reportan relación de *LEPR* con la conducta alimentaria.

En un estudio de casos y controles, Mărginean, Mărginean, Voidăzan (2016) investigó en niños hospitalizados de Rumania (estudio Nutrichild), la influencia de los polimorfismos *LEPR*, en el desarrollo de obesidad. Para ello evaluaron antropometría, pruebas bioquímicas y los polimorfismos de genes como el *LEPR 223* (además de *1019*, *492* y *976*). Sus resultados más relevantes indican que los genotipos más frecuentes en niños obesos eran *AGβGG* para el gen *LEPR 223*, correlacionados especialmente con niveles séricos de leptina, adiponectina y variables antropométricas. Dentro de sus conclusiones, los autores señalan que la obesidad es más frecuente en niños con *LEPR 223*, genotipos *AGβGG* y *LEPR 1019 GAβAA*. Así mismo, en los niños obesos, las variantes génicas de *LEPR 223/492/1019 AG / GG / GA*, *GG / GG / GA* y *AA / GG / GA* combinados, fueron los genotipos más frecuentes.

Dagdan y colaboradores (2018) en Mongolia polimorfismos de *LEP* y *LEPR* que muestran susceptibilidad para predecir el riesgo genético al MetS en 160 casos con MetS y 144 con controles sanos. Además, encontraron asociación de *LEP G-2548A*, con IMC elevado y glucemia en ayunas en el grupo de casos. Sus resultados indicaron que el polimorfismo estudiado está asociado con un aumento en los niveles séricos de leptina, lo cual puede representar una resistencia a *LEP* y participar en el desarrollo de MetS.

Por su parte, Holysz y colaboradores (2021) estudiaron los polimorfismos *LEP -2548G>A* y *LEPR Q223 Gln>Arg*, *109Lys>Arg*, como factores de riesgo de cáncer de mama en 209 mujeres polacas (casos) y 202 controles. El objetivo fue identificar nuevos marcadores de diagnóstico o pronóstico, que facilitasen la evaluación clínica o identificar terapias más eficientes, así como evaluar la contribución de estas variantes génicas para el riesgo de padecer cáncer de mama. Los resultados confirmaron la presencia de obesidad, como factor de riesgo significativo ($p = 0.001$) para desarrollar cáncer de mama, pero sin asociación significativa entre los polimorfismos estudiados. Entre los resultados ellos resaltan como dato curioso, la demostración de que el genotipo Gln/Gln de tipo salvaje era estadísticamente más común en mujeres con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), que el positivo (HER2+). También fue el más común en mujeres con progesterona Negativo (PR-). Dentro de sus conclusiones indican que las variantes génicas de *LEPR* estudiadas, no estuvieron involucradas con el riesgo de padecer cáncer de mama en el grupo estudiado, pero al afectar los receptores de progesterona y otros similares, si podrían afectar la gravedad de la enfermedad. Esto se reporta por primera vez en este estudio, por lo que, al igual que los otros estudios sugieren una investigación con un tamaño de muestra más grande para validar el efecto de estos polimorfismos en pacientes con obesidad obesas.

La relación de variantes génicas con factores dietéticos ha sido estudiada por Mousavizadeh y colaboradores (2020), en una población iraní de Teherán, en el cual investigaron la interacción entre los patrones dietéticos y dos polimorfismos del receptor de Melanocortina, en asociación con los fenotipos de obesidad (obesidad central, obesidad general y disfunción de la adiposidad visceral). El estudio indicó que no hubo interacción significativa entre los patrones dietéticos y las variantes génicas en relación con los fenotipos de obesidad y concluyen indicando que el patrón dietético sano podría interactuar con una de las variantes en relación con la incidencia de obesidad general.

A pesar de los enfoques e intervenciones preventivos que se han implementado en los países, no se ha logrado frenar avance de la obesidad, ni mucho menos controlar y disminuir su expansión y efectos (OMS, 2018). Ante la pandemia de SARS-CoV-2, cada vez hay más pruebas que indican que la obesidad es un estado de inflamación importante. La presencia de adiposidad aumentada constituye un factor de riesgo

independiente de sufrir consecuencias graves e incluso muerte por Covid-19 (Tan et al., 2020). De acuerdo con este estudio, la probabilidad de sufrir una infección grave por coronavirus se incrementa en un 44% en las personas con sobrepeso, y se duplica en las personas que sufren obesidad. Así mismo, de acuerdo con el centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC, 2023), el riesgo de enfermedad grave y de morir a causa del Covid-19, fue directamente proporcional con un IMC elevado (Tan et al., 2020). De esta manera, todo exceso de adiposidad puede aumentar la probabilidad de enfermarse gravemente a causa de la enfermedad por Covid-19.

Dentro de los factores implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y el peso corporal, el sistema leptina-melanocortina tiene una participación fundamental. En un metanálisis realizado por Yu y colaboradores (2020), se hizo una búsqueda sistemática de literatura para estimar la asociación entre el genotipo *MC4R rs 17782313* y obesidad, en vista de que esta variante ha sido relacionada con un mayor riesgo de padecerla. Se seleccionaron 6 estudios elegibles, incluyendo a 3133 casos de obesidad y 3123 participantes normopesos. Los participantes fueron seleccionados de 378 artículos. Dentro de las conclusiones de este trabajo, el gen investigado se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de obesidad. Las personas portadoras del genotipo mutante homocigoto tendrían una mayor probabilidad de sufrir obesidad.

De la misma manera que sucede con la insulina, en la obesidad humana puede haber resistencia a la leptina (RL). Se sabe que una mutación en *LEPR (Q223R)* puede producir hiperfagia y aumento de adiposidad y ante la respuesta del aumento de las concentraciones de LEP, se puede desarrollar, entre otros, una alteración de sus receptores (en el plexo coroideo) en el cerebro. Esto significa que, a pesar de un exceso de leptina, la información que manda esta hormona no puede ser registrada en el cerebro con una disminución de la respuesta. Esto constituye un estado de resistencia por insensibilidad de los receptores (Garcés et al., 2016; Meshkani et al., 2016).

Conclusiones

LEP es una hormona de señalización crucial en la regulación del apetito y la sensación de saciedad (ingesta de alimentos). La ingesta alimenticia descontrolada puede tener impacto en la obesidad y por lo tanto en la salud y predisponer a enfermedades vasculares y la diabetes

tipo 2, entre otras, donde la calidad de vida se compromete significativamente. Actualmente, la obesidad se sigue investigando desde sus diferentes aristas, dada su importancia y particularmente porque, según la OMS (2018), la obesidad se puede prevenir. La búsqueda de soluciones para menguar el impacto de la obesidad sigue siendo un asunto urgente a nivel mundial. Explorar el rol que juegan los genes con el ambiente y la forma de vida sobre las características y las bases moleculares de una alimentación y ganancia de peso descontrolados, puede contribuir con soluciones alcanzables y posibilidades de nuevos tratamientos e intervenciones.

Los polimorfismos de un solo nucleótido identificados en esta revisión, han sido cada vez más estudiados. Debido a los efectos provocados por los cambios en *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R*, han sido relacionados con variables metabólicas como los niveles de leptina en suero, la presencia de sobrepeso u obesidad (IMC) y sus fenotipos metabólicos. Sin embargo, estas asociaciones se han identificado en algunas poblaciones, pero no así en otras, encontrándose en algunos casos, asociaciones significativas. Esto puede deberse a la poca uniformidad en los estudios, destacando la importancia de continuar estudiando el fondo genético en el desarrollo de la obesidad.

Aún se requieren más estudios que se repliquen en diferentes poblaciones, para demostrar el efecto de estas variantes y los mecanismos que expliquen su contribución a la obesidad en poblaciones de diferentes latitudes. A lo largo del planeta, se han realizado estudios para investigar la correlación de los polimorfismos de LEP y LEPR con el riesgo de obesidad, sin embargo, en poblaciones latinoamericanas, meso y centroamericanas se cuenta con escasos estudios. Es importante el estudio de la obesidad, desde una perspectiva biomédica molecular, que permita identificar elementos celulares, moleculares y genéticos, que permitan, no solo continuar aprendiendo sobre su causalidad poligénica, sino especialmente abrir nuevos canales de abordaje preventivo, su manejo terapéutico y el de sus complicaciones (Garcés et al., 2016; Garavito et al., 2020; García-Robles & Fafutis, 2019).

Comentarios adicionales

El desequilibrio en el metabolismo energético y su implicación en el peso excedente continúa siendo un desafío de investigación, por la implicación de la obesidad en la salud a nivel mundial. La comprensión clara del mecanismo regulatorio del hambre y la

saciedad, incluye a la hormona leptina. Su naturaleza pleiotrópica se debe a la amplia distribución de su receptor (LEPR). Si este no recibe las señales adecuadas, puede generar un apetito desmedido y en consecuencia un desbalance energético. De esta manera, cuando la calidad y cantidad de la leptina y/o sus receptores se ven comprometidos, se produce una hiperfagia que puede desembocar en obesidad de origen endógeno. La existencia de alteraciones en la estructura proteica de la LEP o LEPR por causas génicas, como un polimorfismo, puede bloquear la vía metabólica que inhibe el apetito y puede desembocar en obesidad. La identificación de estas alteraciones genéticas en los diferentes grupos poblacionales alrededor del mundo, constituye información de impacto en la búsqueda de formas de control de la pandemia de obesidad, paralelamente de los otros factores determinantes, como los ambientales y culturales.

La presente revisión de literatura tuvo limitantes como la poca uniformidad de los estudios seleccionados, dado que estos fueron independientes en los diferentes países de origen, así como sus metodologías. Sin embargo, coinciden en la justificación de encontrar asociaciones significativas entre polimorfismos de estas proteínas (leptina y su receptor) con la obesidad y sus fenotipos o disfunciones metabólicas relacionadas. Así mismo, un buen número de los estudios revisados, coinciden indicar la necesidad de continuar investigando este tema en más poblaciones alrededor del mundo.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: Todos los autores

Revisión y búsqueda de literatura: ERC, IP

Lectura y resumen de documentos: ERC

Participación en la estructura y escritura del documento: Todos los autores

Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi:<https://doi.org/10.36829/63CTS.v10i1.1014>

Referencias

- Albuquerque, D., Nóbrega, C., Manco, L., & Padez, C. (2017). The contribution of genetics and environment to obesity. *British Medical Bulletin*, *123*(1), 159-173. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx022>
- Almeida, S. M., Furtado, J. M., Mascarenhas, P., Ferraz, M. E., Ferreira, J. C., Monteiro, M. P., & Ferraz, F. P. (2018). Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*, *60*, 466-478. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1587-3>
- Andò, S., Gelsomino, L., Panza, S., Giordano, C., Bonofiglio, D., Barone, I., & Catalano, S. (2019). Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Cancers*, *11*(1), Artículo 62. <https://doi.org/10.3390/cancers11010062>
- Aris, I. M., Tint, M. T., Teh, A. L., Holbrook, J. D., Quah, P. L., Chong, M. F., Lin, X., Soh, S. E., Saw, S. M., Kwek, K., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Chong, Y. S., Lek, N., Yap, F., & Lee, Y. S. (2016). MC3R gene polymorphisms are associated with early childhood adiposity gain and infant appetite in an Asian population. *Pediatric Obesity*, *11*(6), 450-458. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12086>
- Bains, V., Kaur, H., & Badaruddoza, B. (2020). Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene*, *754*, Artículo 144846. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144846>
- Ceballos-Macías, J. J., Pérez Negrón-Juárez, R., Flores-Real, J. A., Vargas-Sánchez, J., Ortega-Gutiérrez, G., Madriz-Prado, R., & Hernández-Moreno, A. (2018). Obesidad. Pandemia del siglo XXI. *Revista de Sanidad Militar*, *72*(5-6), 332-338.
- Costa, J. A. da, Carneiro, C. R., Silva, L. C. da, Fontinele, R. R. C., Mendes, T. de S. R., Barros, G. M. de, Rodrigues, N. A. C., Damasceno, D. L. L., Freire,

- L. M., Lima, D. de O., Macedo, K. V., Torres, R. R., Sousa, F. M. de, & Cunha, E. F. N. da. (2022). Variantes genéticas relacionadas a leptina e su impacto sobre obesogênese. *Research, Society and Development*, 11(3), Artículo e52011325922. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.25922>
- Dagdan, B., Chuluun-Erdene, A., Sengeragchaa, O., Malchinkhuu, M., & Janlav, M. (2018). Leptin Gene G2548A Polymorphism among Mongolians with Metabolic Syndrome. *Medical Sciences* (Basel, Switzerland), 7(1), Artículo 3. <https://doi.org/10.3390/medsci7010003>
- Daghestani, M., Purohit, R., Daghestani, M., Daghistani, M., & Warsy, A. (2019). Molecular dynamic (MD) studies on Gln233Arg (rs1137101) polymorphism of leptin receptor gene and associated variations in the anthropometric and metabolic profiles of Saudi women. *PLoS ONE*, 14(2), Artículo e0211381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211381>
- de Faria, A. P., Ritter, A. M., Sabbatini, A. R., Modolo, R., & Moreno, H. (2017). Effects of leptin and leptin receptor SNPs on clinical-and metabolic-related traits in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Pressure*, 26(2), 74-80. <https://doi.org/10.1080/08037051.2016.1192945>
- Espinosa-Arreola, M., Ortega-Martínez, L. D., Pérez-Armendáriz, B., Marqués-Maldonado, A. P., & Baños-Lara, M. R. (2019). Evaluación del daño genético y de los hábitos alimentarios en niños con normopeso y obesidad en edad escolar. *Nutrición Hospitalaria*, 36(2), 309-314. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2195>
- Gajewska, J., Kuryłowicz, A., Mierzejewska, E., Ambroszkiewicz, J., Chełchowska, M., Weker, H., & Puzianowska-Kuźnicka, M. (2016). Complementary Effects of Genetic Variations in LEPR on Body Composition and Soluble Leptin Receptor Concentration after 3-Month Lifestyle Intervention in Prepubertal Obese Children. *Nutrients*, 8(6), Artículo 328. <https://doi.org/10.3390/nu8060328>
- Garavito, P., Mosquera-Heredia, M. I., Fang, L., Payares, F., Ruiz, M., Arias, I., Tuesca, R., Navarro, É., & Silvera-Redondo, C. (2020). Polimorfismos de los genes del sistema leptina-melanocortina asociados con la obesidad en la población adulta de Barranquilla. *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud*, 40(2), 257-269. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4827>
- Garcés, M. F., Gomes, B., Stekman, H., Hernández, C., López, A., & Soto de Sanabria, I. (2016). Polimorfismos G2548A del gen de leptina y GLN223ARG del gen del receptor de leptina en pre-puberes con riesgo cardiometabólico. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 79(2), 54-61.
- García-Robles, M. J., & Fafutis Morris, M. (2019). Medidas antropométricas y su relación con el polimorfismo G-2548A del gen LEP en mujeres de México con obesidad. *Salud Pública de México*, 60, 493-494. <https://doi.org/10.21149/9276>
- García-Solís, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., García, O. P., Rosado, J. L., Méndez-Villa, L., García-G, C., García-Gutiérrez, D., Kuri-García, A., Hernández-Montiel, H. L., Soriano-Leon, O., Villagrán-Herrera, M. E., & Solis-Sainz, J. C. (2016). Fat mass obesity-associated (*FTO*) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (*MC4R*) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*, 116(10), 1834-1840. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003779>
- García-Torres, D., Castellanos González, M. F., Cedeño Morales, R., Benet Rodríguez, M., & Ramírez Arteaga, I. (2017). Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista de Enfermedades no Transmisibles. Finlay*, 7(1), 131-151.
- Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., & Mirmiran, P. (2016). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the related metabolic disturbances: A review. *International Journal of endocrinology and metabolism*, 13(3), Artículo e19073. <https://doi.org/10.5812/ijem.19073v2>
- Gómez-Landeros, O., del Carmen Galván-Amaya, G., Aranda-Rodríguez, R., Herrera-Chacón, C., & Granados-Cosme, J. A. (2019). Prevalence of overweight, obesity and history of chronic disease in Mexican students. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(5), 462-467.

- Hołysz, H., Paszel-Jaworska, A., Romaniuk-Drapała, A., Grodecka-Gazdecka, S., & Rubiś, B. (2021). *LEP* (-2548G>A *LEP*) and *LEPR* (223Gln>Arg, 109Lys>Arg) polymorphisms as breast cancer risk factors in the Polish female population. *Molecular Biology Reports*, 48(4), 3237-3244. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06328-7>
- Illangasekera, Y. A., Kumarasiri, P., Fernando, D. J., & Dalton, C. F. (2020). Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Research Notes*, 13(1), Artículo 34. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4898-4>
- Irecta Nájera, C. A., & Álvarez Gordillo, G. del C. (2016). Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 35(2), 174-183.
- Jaramillo-Jaramillo, L. I., Martínez-Sánchez, L. M., & Ospina-Sánchez, J. P. (2017). Contexto clínico y genético de la obesidad: Un complejo mundo por dilucidar. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(1), 67-72. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13024>
- Jiang, S., Venners, S. A., Li, K., Hsu, Y. H., Weinstock, J., Zou, Y., Pan, F., & Xu, X. (2017). Effect modification by region in the associations of *LEP* 2548 and *LEPR* Q223R polymorphisms with statin-induced CK elevation. *Oncotarget*, 8(64), 107565-107576. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22506>
- Khaki-Khatibi, F., Shademan, B., Gholikhani-Darbroud, R., Nourazarian, A., Radagdam, S., & Porzour, M. (2022). Gene polymorphism of leptin and risk for heart disease, obesity, and high BMI: a systematic review and pooled analysis in adult obese subjects. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 44(1), 11-20. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0020>
- Khodarahmi, M., Kahroba, H., Jafarabadi, M. A., Mesgari-Abbasi, M., & Farhangi, M. A. (2020). Dietary quality indices modifies the effects of melanocortin-4 receptor (MC4R) rs17782313 polymorphism on cardio-metabolic risk factors and hypothalamic hormones in obese adults. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, Artículo 57. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01366-8>
- Leońska-Duniec, A., Jastrzębski, Z., Jażdżewska, A., Krzysztof, F., & Cięszczyk, P. (2018). Leptin and leptin receptor genes are associated with obesity-related traits changes in response to aerobic training program. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 32(4), 1036-1044. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002447>
- Leońska-Duniec, A., Jastrzębski, Z., Zarębska, A., Smółka, W., & Cięszczyk, P. (2017). Impact of the polymorphism near *MC4R* (rs17782313) on obesity-and metabolic-related traits in women participating in an aerobic training program. *Journal of Human Kinetics*, 58, 111-119. <https://doi.org/10.1515/hukin-2017-0073>
- López-Rodríguez, G., Estrada-Neria, A., Suárez-Diéguez, T., Tejero, M. E., Fernández, J. C., & Galván, M. (2020). Common polymorphisms in *MC4R* and *FTO* genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*, 754, Artículo 144840. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144840>
- Malo-Serrano, M., Castillo, N., & Pajita, D. (2017). La obesidad en el mundo. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(2), 173-178. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>
- Manriquez, V., Aviles, J., Salazar, L., Saavedra, N., Seron, P., Lanas, F., Moreno, C., Hiroyuki, H., Dominguez, R., & Cerda, A. (2018). Polymorphisms in genes involved in the leptin-melanocortin pathway are associated with obesity-related cardiometabolic alterations in a Southern Chilean population. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 22, 101-113. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0306-8>
- Marcos-Pasero, H., Aguilar-Aguilar, E., Colmenarejo, G., Ramírez de Molina, A., Reglero, G., & Loria-Kohen, V. (2020). The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene as a predictor of weight gain in childhood obesity and the identification of possible factors involved. *Genes*, 11(5), Artículo 560. <https://doi.org/10.3390/genes11050560>
- Mărginean, C., Mărginean, C. O., Iancu, M., Meliț, L. E., Tripon, F., & Bănescu, C. (2016). The *FTO* rs9939609 and *LEPR* rs1137101 mothers-newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric

- characteristics in newborns: A cross-sectional study on mothers-newborns gene polymorphisms-The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine*, 95(49), Artículo e5551. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005551>
- Mărginean, C. O., Mărginean, C., Voidăzan, S., Meliț, L., Crauciuc, A., Duicu, C., & Bănescu, C. (2016). Correlations between leptin gene polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and anthropometrical and biochemical parameters in children with obesity: A prospective case-control study in a romanian population-the nutrichild study. *Medicine*, 95(12), Artículo e3115. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003115>
- Martins, M., Trujillo, J., Freitas-Vilela, A., Farias, D., Rosado, E., Struchiner, C., & Kac, G. (2018). Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *British Journal of Nutrition*, 120(4), 454-463. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001423>
- Meshkani, R., Nasimian, A., Taheripak, G., Zarghooni, M., Rezaei, M., Sadeghi, A., & Eshkiki, Z. S. (2016). Association between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Polymorphisms with Type 2 Diabetes in an Iranian Population. *Clinical Laboratory*, 62(1-2), 89-96. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150535>
- Mousavizadeh, Z., Hosseini-Esfahani, F., Javadi, A., Daneshpour, M. S., Akbarzadeh, M., Javadi, M., Mirmirian, P., & Azizi, F. (2020). The interaction between dietary patterns and melanocortin-4 receptor polymorphisms in relation to obesity phenotypes. *Obesity Research & Clinical Practice*, 14(3), 249-256. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.04.002>
- Mozaffarian, D. (2016). Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation*, 133(2), 187-225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>
- Nappo, A., González-Gil, E. M., Ahrens, W., Bammann, K., Michels, N., Moreno, L. A., Kourides, Y., Iacoviello, L., Mårild, S., Fraterman, A., Molnár, D., Veidebaum, T., Siani, A., & Russo, P. (2017). Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 27(6), 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.003>
- National Center for Health Statistics. (s.f.) *Obesity and overweight*. Center for Disease Control and Prevention. Recuperado última revisión: 5 de enero de 2023 <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (s.f.). ¿Qué son el *sobrepeso y la obesidad*? Recuperado Última actualización en 21 de abril de 2022 <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/sobrepeso-y-obesidad>
- Nesrine, Z., Haithem, H., Imen, B., Fadoua, N., Asma, O., Fadhel, N. M., & Ali, B. (2018). Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *International Journal of Experimental Pathology*, 99(3), 121-130. <https://doi.org/10.1111/iej.12271>
- Organización Mundial de la Salud. (9 de junio 2021). *Un reporte sobre la Obesidad y sobrepeso*. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2016 | Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe | Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura <http://www.fao.org/americas/publicaciones-audio-video/panorama/2016/es/>
- Pereira, D. C., de Souza Resende, J. S., Abrão, R. M., & Gasques, L. S. (2022). Mecanismo de la vía melanocortina 4 y disfunciones asociadas a la obesidad: una revisión narrativa de la literatura Mecanismo de la vía melanocortina 4 y disfunciones asociadas a la obesidad: Una revisión de la literatura narrativa. *Revista Brasileira de Salud*, 5(3), 3873-8379.
- Quiroga-de Michelena, M. I. (2017). Obesidad y genética. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(2), 192-195. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13216>

- Rana, S., Sultana, A., & Bhatti, A. A. (2021). Effect of interaction between obesity-promoting genetic variants and behavioral factors on the risk of obese phenotypes. *Molecular Genetics and Genomics*, 296, 919-938. <https://doi.org/10.1007/s00438-021-01793-y>
- Raskiliene, A., Smalinskiene, A., Kriaucioniene, V., Lesauskaite, V., & Petkeviciene, J. (2021). Associations of *MC4R*, *LEP*, and *LEPR* Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes*, 12(6), Artículo 949. <https://doi.org/10.3390/genes12060949>
- Rodríguez-Arroyo, G., Paradisi, I., Vívenes-Lugo, M., Castro-Guerra, D., Rodríguez-Larralde, Á. (2016). Polimorfismos de los genes *LEP*, *LDLR*, *APOA4* y sus relaciones con el sobrepeso, la obesidad y el riesgo de enfermedades crónicas en adultos del estado Sucre, Venezuela. *Biomédica*, 36(1), 78-90. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2702>
- Rojano-Rodríguez, M. E., Beristain-Hernandez, J. L., Zavaleta-Villa, B., Maravilla, P., Romero-Valdovinos, M., & Olivo-Díaz, A. (2016). Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas*, 1538(2). <https://doi.org/10.1186/s41065-016-0006-0>
- Sánchez, J. C., Romero, C. R., Muñoz, L. V., & Alonso Rivera, R. (2016). El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Revista Cubana de Endocrinología*, 27(1), 105-119.
- Sánchez Muniz, F. J. (2016). Obesity: A very serious public health problem. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82(Special Issue), 6-26.
- Sherling, D. H., Perumareddi, P., & Hennekens, C. H. (2017). Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 365-367. <https://doi.org/10.1177/1074248416686187>
- Stenvinkel, P., Kooman, J. P., & Shiels, P. G. (2016). Nutrients and ageing: What can we learn about ageing interactions from animal biology? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19(1), 19-25. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000234>
- Tan, M., He, F. J., & MacGregor, G. A. (2020). Obesity and covid-19: The role of the food industry. *BMJ*, 369(m2237). <https://doi.org/10.1136/bmj.m2237>
- Tang, Y., Jin, B., Zhou, L., & Lu, W. (2017). MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near *MC4R* from meta-analysis. *Oncotarget*, 8(2), 2800-2806. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13742>
- Valladares, M., & Obregón, A. M. (2017). Asociación entre la restricción de sueño y conducta alimentaria: Rol en el desarrollo de obesidad. *Conocimiento para el desarrollo*, 7(1). Recuperado a partir de <https://revista.usanpedro.edu.pe/index.php/CPD/article/view/67>
- Urrego, T., Vázquez, G., & Gómez-Puerta, J. (2016). Obesidad, adipoquinas y lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 73(1), 32-39. <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v73.n1.14296>
- van der Klaauw, A. A. (2018). Neuropeptides in obesity and metabolic disease. *Clinical Chemistry*, 64(1), 173-182. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.281568>
- Xu, J., Bartolome, C. L., Low, C. S., Yi, X., Chien, C. H., Wang, P., & Kong, D. (2018). Genetic identification of leptin neural circuits in energy and glucose homeostases. *Nature*, 556(7702), 505-509. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0049-7>
- Yu, K., Li, L., Zhang, L., Guo, L., & Wang, C. (2020). Association between *MC4R* rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*, 733, Artículo 144372. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144372>
- Zayani, N., Omezzine, A., Boumaiza, I., Achour, O., Rebhi, L., Rejeb, J., Ben Rejeb, N., Ben Abdelaziz, A., & Bouslama, A. (2017). Association of *ADIPOQ*, leptin, *LEPR*, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 31(6), Artículo e22148. <https://doi.org/10.1002/jcla.22148>

Polimorfismos g-2548a en el gen de leptina y q223r en el gen del receptor de leptina: una revisión de su relación con el sobrepeso y la obesidad

Polymorphisms g-2548a in the leptin gene and q223r in the leptin receptor gene: a review of their relationship with overweight and obesity

Edna R. Calderón Vega^{*1}, Sergio Melgar¹, Isela Parra²

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala;

²Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, México

Autor al que se dirige la correspondencia: ednaruthcalderonvega@gmail.com

Materiales suplementarios

Tabla 1

Resumen de los estudios revisados sobre la leptina LEP, genes de su receptor LEPR y su asociación con la obesidad/sobrepeso y factores de salud relacionados

Autores/fecha	País/Estudio	Sujetos	SNP (rs)	Hallazgos/Resultados
Almeida y colaboradores (2018)	Portugal Artículo original Descriptivo transversal	773 niños prepuberales	'LEPR rs1137101, FTO9939609, MC4R rs2229616 y rs17782313, PPARG rs1801282'	MC4R rs17782313 y FTO rs9939609 se asociaron positivamente con zBMI, con efectos débiles y muy débiles, respectivamente, lo que sugiere una contribución muy escasa a la obesidad infantil. LEPR rs1137101 y PPARG-2 rs1801282 tuvieron efectos negativos débiles y medios sobre el zBMI, respectivamente, y pueden proteger levemente contra la obesidad infantil.
Bains y colaboradores (2020)	India Artículo original Casos y controles	817 sujetos	LEP/LEPR rs1137101	Existe asociación de LEP/LEPR con riesgo de obesidad y desarrollar DM2 debido a la dieta hipercalórica y estilo de vida en la población Punjabi.
Costa y colaboradores (2022)	Brasil Artículo de revisión integral	5 estudios	LEPR, rs1137100 (K109R) e rs1137101 (Q223R)	Las variaciones genéticas relacionadas con los genes LEP y LEPR se asocian significativamente con los niveles de leptina y se correlacionan con modificaciones metabólicas relacionadas con la obesidad en diferentes poblaciones.



Tabla 1 (continuación)

Autores/fecha	País/Estudio	Sujetos	SNP (rs)	Hallazgos/Resultados
Dagdan y colaboradores (2018)	Mongolia Artículo original casos y controles	160 casos 144 controles (18-60 años de edad)	<i>LEP G2548A, LEPR Q223R</i>	Los portadores del gen <i>LEP</i> tenían una mayor incidencia de MetS (OR = 3.23; $p = .035$). Los pacientes con MetS que eran portadores del alelo 2548A tenían una mayor concentración de leptina sérica ($p = .011$). Además, <i>G2548A</i> del polimorfismo <i>LEP</i> se asoció con un índice de masa corporal (IMC) elevado y glucosa en sangre en ayunas (FBG) en el grupo de casos. Los resultados confirman que <i>LEP G2548A</i> es el factor de riesgo independiente de MetS
Daghestani y colaboradores (2019)	Arabia Saudita Artículo original de simulación	124 mujeres	<i>Gln233Arg</i>	Los resultados sugieren que los cambios estructurales provocados por la mutación influyen en las vías de señalización por algún mecanismo desconocido, lo que puede estar contribuyendo a las anomalías observadas en los individuos que portan el alelo G de rs1137101
de Faria y colaboradores (2017)	Brasil Artículo original estudio transversal	109 casos y 125 controles	(SNP) <i>rs7799039</i> y <i>rs1137101</i>	No se encontraron cambios en los niveles de leptina comparando genotipos homocigóticos para rs1137101
Gajewska y colaboradores (2016)	Polonia Artículo original	100 pre púberes	<i>-2548G > A LEP, Q223R LEPR, K656N LEPR, -11377C > G</i> y <i>-11426A >G AD-IPOQ</i>	Los polimorfismos <i>LEPR</i> se asociaron con cambios en las concentraciones de SDS-BMI o sOB-R en niños después de la terapia
Garavito y colaboradores (2020)	Colombia Artículo original de casos y controles	111 personas casos y 155 controles	<i>rs2167270</i> del gen <i>LEP</i> , <i>rs1137101</i> del gen <i>LEPR</i> y <i>rs17782313</i> del gen <i>MC4R</i>	No se encontró asociación con obesidad en la población analizada. Los resultados fueron contradictorios.
Garcés y colaboradores (2016)	Venezuela Artículo original descriptivo correlacional	314 pre púberes	<i>G2548A</i> del gen <i>LEP</i> y <i>Gln223Arg</i> del gen <i>LEPR</i>	Se encontró una relación entre la presencia del genotipo <i>Gln223Arg</i> del gen <i>LEPR</i> con la obesidad en niños pre-púberes. El genotipo <i>Gln/Gln</i> del gen <i>LEPR</i> confiere a los niños que lo portan 2,6 veces más riesgo a desarrollar resistencia a la insulina que los niños con el genotipo <i>Arg/Arg</i> y <i>Gln/Arg</i>

Tabla 1 (continuación)

Autores/fecha	País/Estudio	Sujetos	SNP (rs)	Hallazgos/Resultados
García-Robles y Fafutis Morris (2019)	México Artículo original Estudio transversal descriptivo	99 casos 909 controles (mujeres)	<i>G-2548A</i> del gen <i>LEP</i>	No se encontró diferencias en la distribución del polimorfismo <i>G-2548A</i> del gen <i>LEP</i> . Los resultados sugieren que la presencia del polimorfismo <i>G-2548A</i> del gen <i>LEP</i> podría contribuir en menor medida a indicadores antropométricos de obesidad en la población mexicana del Occidente de México
Holysz y colaboradores (2021)	Polonia Artículo original	209 casos 202 controles (mujeres)	<i>LEP (2548G>A)</i> and <i>LEPR (109 Lys>Arg)</i> and <i>223Gln>Arg)</i>	No asociación significativa. Los polimorfismos estudiados de los genes <i>LEP</i> y <i>LEPR</i> no aumentan el riesgo de cáncer de mama en la población de mujeres polacas
Illangasekera y colaboradores (2020)	Sri Lanka Artículo original	530 adultos	<i>Q223R (rs1137101)</i>	La frecuencia del alelo variante G de <i>LEPR Q223R</i> fue de .54. El polimorfismo se asocia con la masa corporal. ($p = .04$) y circunferencia de cintura ($p = .02$) medidas en sobrepeso y obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kgm}^{-2}$) sujetos con el alelo variante que transmite un mayor riesgo de adiposidad. La residencia en áreas urbanas eliminó el efecto protector del genotipo sin riesgo (AA) en el desarrollo de la obesidad.
Jiang y colaboradores (2017)	China Artículo original	734 sujetos	<i>LEP G2548A</i> and <i>LEPR Q223R</i>	El efecto adverso del polimorfismo <i>LEP G2548A</i> en el aumento de los niveles de CK puede ser dependiente del medio ambiente. Se necesita más investigación para identificar factores más específicos a nivel individual, que modifican el efecto del genotipo.
Khaki-Khatibi (2022)	Irán Revisión Sistemática y metanálisis	11 estudios (18,984 sujetos)	<i>G-2548A (rs12112075)</i> , <i>rs7799039</i> y <i>A19G (rs2167270)</i> <i>Lys656Asn (rs1805094)</i>	Polimorfismos del gen de <i>LEP G-2548A (rs12112075)</i> , <i>rs7799039</i> y <i>A19G (rs2167270)</i> (pero no el polimorfismo <i>Lys656Asn (rs1805094)</i>) están asociados con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se necesita más investigación para comprender esta asociación.

Tabla 1 (continuación)

Autores/fecha	País/Estudio	Sujetos	SNP (rs)	Hallazgos/Resultados
Leońska-Duniec y colaboradores (2018)	Polonia Artículo original	201 mujeres	<i>LEP G2548A</i> and <i>LEPR Q223R</i>	Los polimorfismos en los genes <i>LEP</i> y <i>LEPR</i> están asociados con la magnitud de los efectos de la actividad física regular en los niveles de glucosa y LDL-C, respectivamente. Además, la asociación del alelo G del polimorfismo <i>LEPR</i> con la masa corporal y el IMC
Manriquez y colaboradores(2018)	Chile Artículo original	200 sujetos	<i>LEP, LEPR, and MC4R</i>	los polimorfismos en <i>LEP, LEPR</i> y <i>MC4R</i> pueden ser biomarcadores útiles de alteraciones cardiometabólicas relacionadas con la obesidad en la población chilena estudiada
Marcos-Pasero y colaboradores (2020)	España Ensayoclínico	196 niños (6-8 años)	<i>11 SNP (BDNF-AS rs925946, ETV5 rs7647305, FTO rs7190492, GNPDA2 rs10938397, KCTD15 rs368794, LEPR rs1137101 (Q223R), MC4R rs17782313, NEGR1 rs2568958, SEC16B rs10913469, TCF7L2 rs7903146, and TMEM18 rs6548238)</i>	Asociación significativa entre el <i>Q223R LEPR</i> y el aumento de peso, entre los genotipos GA y GG ($p = .001$). Interacción entre los genotipos <i>Q223R</i> y el total de horas semanales activas/semana para predecir el aumento de peso (kg/año) ($p = .023$). El tamaño del efecto de la interacción fue mucho más significativo en homocigotos (GG) ($\beta = -0.61 (-0.95, -0.26)$ Conclusiones: Estos resultados pueden contribuir a recomendaciones más personalizadas para prevenir obesidad infantil.
Martins y colaboradores (2018)	Brasil Artículo original Prospectivo de cohortes	149 embarazadas	<i>FTO, MC4R, LEP</i>	Los hallazgos sugieren asociaciones significativas entre los genes <i>FTO-rs9939609, MC4Rrs17782313</i> y <i>LEP-rs7799039</i> y los componentes de la ingesta dietética en mujeres embarazadas
Meshkani y colaboradores (2016)	Irán Artículo original	154 casos y 378 controles	<i>G2548A, Q223R</i>	Los resultados sugieren que los polimorfismos <i>LEP G2548A</i> podrían asociarse con T2D entre iraníes femeninos, mientras que la variante <i>LEPR Q223R</i> no está asociada con T2D y sus rasgos metabólicos relacionados esta población.

Tabla 1 (continuación)

Autores/fecha	País/Estudio	Sujetos	SNP (rs)	Hallazgos/Resultados
Nesrine y colaboradores (2018)	Túnez Artículo original	160 casos y 169 controles	<i>LEP</i> (<i>LEP</i> 3'UTR A/C, -2548 G/A) y <i>LEPR</i> (<i>K109R</i> y <i>Q223R</i>)	El polimorfismo <i>LEP</i> G2548A, mostraron que la OR de obesidad asociada con 2548 AA/GG fue 1.87 [1.106-2.78] <i>P</i> = .028 vs 1.41 [1.035-1.85] <i>P</i> = .045 para el polimorfismo 223AA/GG.
Pereira y colaboradores (2022)	Brasil Artículo de revisión	12 estudios	<i>LEPR</i> , <i>MC4R</i> , <i>POMC</i>	El conocimiento respalda que la vía de la leptina/melanocortina 4 actúa en la etiología de la obesidad y en el control de la ingesta de alimentos.
Raskiliene y colaboradores 2021	Lituania Artículo de investigación	509	<i>MC4R</i> rs17782313, <i>LEP</i> rs7799039 y <i>LEPR</i> rs1137101	No se encontraron asociaciones de los polimorfismos <i>LEPR</i> rs1137101 con medidas antropométricas y nivel de leptina. Las asociaciones de los polimorfismos de los genes <i>MC4R</i> y <i>LEP</i> con parámetros relacionados con la obesidad se fortalecieron con la edad.
Rana y colaboradores (2021)	Pakistán Artículo original	578 casos(290) y controles (288)	<i>MC4R</i> rs17782313, <i>BDNF</i> rs6265, <i>FTO</i> rs1421085, <i>TMEM18</i> rs7561317, <i>NEGR1</i> rs2815752	La interacción entre la arquitectura genética y el comportamiento/ambiente determina el resultado de los fenotipos antropométricos relacionados con la obesidad.
Rodríguez-Arroyo y colaboradores (2016)	Colombia Artículo original	144 sujetos	<i>LEP</i> (rs2167270), <i>LDLR</i> (rs885765, rs688, rs5925, rs55903358, rs5742911) y <i>APOA4</i> (rs5095, rs675, rs5110)	En la mayoría de las variantes genéticas estudiadas, se registró la asociación con el sobrepeso y la obesidad de los genotipos ancestrales, aunque sin ser significativa. El polimorfismo rs5742911 podría resultar útil como indicador del riesgo de enfermedades crónicas.
Rojano-Rodríguez y colaboradores (2016)	México Artículo original	28 casos 56 controles	rs1137100, rs1137101, rs1805134, Ser492Thr, rs1805094 and rs1805096 <i>LEPR</i>	El polimorfismo rs1805134 podría estar implicado en el desarrollo de la obesidad mórbida, mientras que ninguno de los alelos del gen <i>LEPR</i> , rs1137100, rs1137101, rs1805094 y rs1805096 se asociaron como factores de riesgo

Autores/fecha	País/Estudio	Sujetos	SNP (rs)	Hallazgos/Resultados
Tang y colaboradores (2017)	China Meta análisis	12 estudios	<i>rs17782313 near MC4R</i>	El mecanismo genético y epigenéticos en el promotor de MC4R puede interactuar y juntos afectar la relevancia funcional para la expresión de MC4R y el desarrollo de la obesidad infantil
Yu y colaboradores (2020)	China Meta análisis	6 estudios	<i>Allele B of MC4R rs17782313</i>	El <i>MC4R rs17782313</i> mutado se asocia con un mayor riesgo de obesidad. Las personas con genotipo mutante homocigoto de <i>MC4R rs17782313</i> tendrían más probabilidades de sufrir obesidad, mientras que el genotipo mutante heterocigoto necesita más estudios para aclararse.
Zayani y colaboradores (2017)	Túnez Artículo de investigación		<i>SNP en ADIPOQ (+45T<G (rs2241766); +276G<T (rs1501299); -4255C<T (rs822393); -395G<T (rs17366568)), LEP (2548G<A (rs7799039)), LEPR (223Q<R (rs1137101)) y RETN (-420C<G (rs1862513)</i>	Los polimorfismos de los genes ADIPOQ, LEP y RETN se asociaron con parámetros de obesidad en la población con el estudio HSHS

Nota. Se describen los resultados en base a estos criterios como los más necesarios a resaltar: Referencia, tamaño de la muestra, los SNP estudiados, los fenotipos o resultados relacionados con la obesidad, otras características relevantes, grupo de población estudiado (si fue mencionado en el artículo), diferencias encontradas y las conclusiones de los autores sobre los resultados del estudio.

Problemas de olimpiadas de química basados en el contexto social hondureño

Chemistry Olympiads problems based on the Honduran social context

Denisse Hernández ^{1*}, Manuel Aguilera ²

¹Departamento de Ingeniería Química, Universidad Nacional Autónoma de Honduras

²Departamento de Matemática Educativa, Universidad Pedagógica Nacional Francisco Morazán

*Autor al que se dirige la correspondencia: denisse.hernandez@unah.hn

Recibido: 17 de julio 2022 / Revisión: 19 de octubre 2022 / Aceptado: 09 de mayo 2023

Resumen

El uso de problemas de química basados en el contexto social puede ser un método muy efectivo para introducir contenidos a los estudiantes, ya que les permite involucrarse en temas relevantes que impactan en su entorno y despiertan su interés. Por esta razón, durante la Olimpiada Departamental de Química en Honduras, los profesores involucrados crearon problemas basados en el contexto social hondureño para observar cómo esto influía en la capacidad de los estudiantes para resolver problemas. Los autores demuestran los beneficios de incorporar problemas basados en el contexto basándose en evidencias científicas, así como en las respuestas de los estudiantes.

Palabras clave: Problemas, olimpiadas de química, contexto social, resolución de problemas, estudiantes

Abstract

Using chemistry problems that are based on social context can serve as a very effective method of introducing content to students since this allows them to be involved in relevant issues that impact their environment and arouse their interest. For this reason, during the Honduran Chemistry Olympiad, the teachers involved created problems based on the Honduran social context in order to observe how this influenced the students' ability to solve problems. The authors demonstrate the benefits of incorporating context-based problems based on scientific evidence as well as student responses.

Keywords: Problems, chemistry Olympiads, social context, problem-solving, students



Introducción

Las Olimpiadas Hondureñas de Ciencia son eventos académicos y competitivos a nivel nacional las cuales se organizan anualmente. En estos eventos, las mejores mentes jóvenes de sus departamentos, procedentes de diversas partes del país, se reúnen durante aproximadamente tres días en un lugar predeterminado y se les asignan problemas exigentes del más alto nivel académico. En muchos sentidos, las Olimpiadas representan una celebración de lo mejor de la ciencia en la escuela secundaria y preuniversitaria.

Como es de esperarse en las olimpiadas de ciencia el método de resolución de problemas está presente en los estudiantes dado que en las olimpiadas los estudiantes avanzan de ronda en función de su rendimiento, es decir, las rondas clasificatorias se basan en el número de problemas que los estudiantes son capaces de resolver por examen. Para ilustrar esto, Urhahne y colaboradores (2012) menciona que “los estudiantes de la Olimpiada Alemana de Química que sean capaces de resolver correctamente el 50% de los problemas en la primera ronda podrán participar en la segunda ronda” (p. 1). Esto nos dice mucho de las capacidades que cada estudiante necesita desarrollar para avanzar en este tipo de competencias. Para el caso de nuestra región tal y como señala Madrigal y colaboradores (2012) “el rendimiento alcanzado por los estudiantes participantes de la Olimpiada Costarricense de Química es muy inferior al valor de referencia (70%)” (p. 5).

Contenido

En realidad, la enseñanza de la ciencia pasa por una problemática en Latinoamérica, los estudiantes no están asimilando correctamente el conocimiento, debido a la manera en la cual se lleva este proceso en el aula de clases; en referencia a esto Narváez Montoya (2015) afirma lo siguiente:

No es un secreto que en la actualidad los docentes debemos preocuparnos por la forma en la que estamos llevando a nuestros estudiantes el conocimiento científico, especialmente en la enseñanza de la química, que está estigmatizada como un área de alta dificultad, no sólo porque tiene como objetivo el estudio microscópico, con un lenguaje desconocido en su mayoría por los estudiantes, sino también porque se relaciona con el pensamiento abstracto. (p. 13)

Es necesario buscar nuevas formas de abordar los contenidos para despertar el interés de los estudiantes, debido a que, especialmente en la clase de química, el estudiante presenta dificultades en la comprensión de muchos términos que le resultan abstractos, esto crea confusión y dificulta el aprendizaje.

Después de lo anterior expuesto el comité de la Olimpiada Hondureña de Química se dio la tarea de adaptar todos los problemas que aparecieron en la Olimpiada Departamental de Química que se llevó a cabo a nivel nacional el 24 de junio de 2022. El objetivo principal de la contextualización de los ejercicios aplicados durante la olimpiada es lograr que todos los estudiantes puedan ver los problemas de química desde un punto de vista más cercano a sus actividades cotidianas, de forma tal que la comprensión de los mismos sea más efectiva.

Ante la situación planteada, es necesario comentar que la contextualización local de los contenidos son todas aquellas acciones tendientes a relacionar el aprendizaje con la vida cotidiana y pertenece a un proceso conocido como pertinencia cultural. De hecho, Hevia y colaboradores (2002) definen un proceso de enseñanza con pertinencia cultural como todo aquel que toma en cuenta el contexto cultural de los estudiantes. La importancia de utilizar la pertinencia cultural en la educación secundaria está relacionada a los intereses de los estudiantes debido a que algunas cosas son consideradas valiosas por ellos mismos, sus familias, su comunidad, etc.

De manera semejante De Jong (2006) plantea que “la contextualización de problemas en educación basada en el contexto se describe como situaciones que ayudan a los estudiantes a dar sentido a los conceptos, las reglas, etc.” (p. 2). En el orden de las ideas anteriores se deduce que la importancia de utilizar pertinencia cultural en problemas de Olimpiadas de Química se relaciona con incrementar el pensamiento creativo de los estudiantes para resolver problemas. A continuación, se muestran cinco ejemplos de problemas de química adaptados al contexto social y cultural.

La Flor de Copán

En Copán existen muchas especies de tabaco, entre las cuales destaca el tabaco “copaneco”, el cual se cultiva desde la época prehispánica, en ese entonces la planta tenía importancia ritual y medicinal para los nativos. Al llegar los europeos a Centroamérica usaron el tabaco local con fines sociales y recreativos.

En Santa Rosa de Copán se fundó la Real Factoría del Tabaco en 1765, encargada de controlar el comercio y la producción de tabaco en la región. Hoy en día, las actividades económicas relacionadas al tabaco siguen teniendo importancia en la zona.

Al fumar el tabaco (Figura 1) se producen varios compuestos químicos que son inhalados por la persona que fuma, entre estos destacan: el dióxido de carbono, amoníaco, monóxido de carbono, acetona, etc. Muchos de estos compuestos químicos son dañinos para la salud, por lo que los fumadores pueden desarrollar una variedad de comorbilidades y enfermedades como lo son: fatiga crónica, la hipertensión arterial, varios tipos de cáncer, entre otros.

Figura 1

Tabacos producidos en Santa Rosa de Copán



Nota. De Jelle Deceuninck bajo licencia (CC BY 3.0). Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/?ref=openverse>.

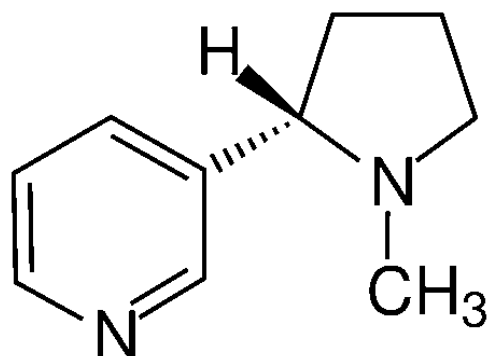
Para un fumador, dejar de fumar es difícil, ya que el tabaco contiene una sustancia química adictiva, la nicotina. La nicotina es un compuesto orgánico, particularmente esta es una amina terciaria y un derivado de la piridina.

- a) Basándose en la estructura proporcionada en la Figura 2, indica si la nicotina tiene un carbono quiral S o R.

La contextualización ayuda en muchos sentidos porque desarrolla en los alumnos la capacidad de aplicar y comunicar eficazmente los conocimientos que poseen en diferentes contextos reales y cotidianos. Por ejemplo, el problema presentado anteriormente tiene el objetivo es aliviar la tensión que puede sufrir

Figura 2

Estructura correspondiente a la molécula de la nicotina



Nota. A partir de la estructura de la molécula de nicotina, determinar si tiene un carbono quiral S o R. Ilustración creada en King Draw por, A., Gallardo, 2022.

el estudiante mostrándole los usos de la nicotina en la sociedad en la que vive, estableciendo un entorno en el que no se sientan intimidados por la pregunta y puedan responder de forma creativa. La influencia del contexto en el rendimiento de los alumnos en resolución de problemas es una cuestión que no se puede despreciar en la escolaridad y está confirmado por amplia investigación. Por ejemplo, De Lange (2007) examina el uso del mundo real como contexto para los problemas en los estudios internacionales. Al revisar las preocupaciones expresadas por los investigadores, este autor concluye que:

La influencia de los contextos es una preocupación que debería estudiarse de forma mucho más sistemática que en la actualidad, y los investigadores deberíamos abstenernos de hacer afirmaciones contundentes que hemos comprobado que son de calidad discutible hasta que tengamos pruebas más firmes. (De Lange, 2007, p. 1120).

En el presente ensayo se expondrán los problemas que los autores han contextualizado dentro de la Olimpiada Hondureña de Química, así como opiniones de estudiantes que realizaron el examen.

Doña Martina y la pila

Doña Martina tiene una pila rectangular de 6 x 9 x 2 metros cubierta por unas latas de metal,

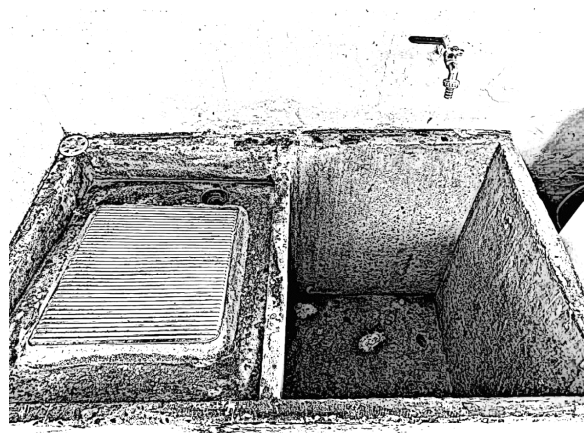
la pila se encuentra en la parte de abajo de su guindo de forma tal que ella siempre que lava ropa levanta las latas (tapaderas) y una característica de esa pila es que siempre se mantiene limpia. Recientemente, Doña Martina ha notado que en los días calurosos el agua se encuentra más caliente de lo normal.

- Determinar el tipo de sistema que representa la pila y explique por qué: Debido a la escasez del agua Doña Martina decidió hacer otro contenedor para almacenarla el cual tenía dimensiones de 4 x 3 x 2 metros
- Suponiendo que este nuevo contenedor estaba al lado del otro compartiendo una pared, ¿Qué podríamos afirmar acerca de las presiones ejercidas por el agua en las paredes del contenedor?
- Un día de verano en Honduras Doña Martina notó que el nivel del agua en la pila era 0.5 m^3 menos de lo que ella acostumbra por lo que se realiza un trabajo mecánico a lo largo del día. Tomando en cuenta que la temperatura ese día era de 35° C indique el trabajo mecánico realizado

Este problema refleja la forma de trabajo en el hogar de la mayor parte de los hondureños, Abney y colaboradores (2021) afirma que “En los países de bajos ingresos se suele utilizar el lavado a mano en lugar de lavadoras, asimismo se utilizan jabones de barra para lavar la ropa en lugar de detergentes” (p. 6). En la mayor parte de las regiones de Honduras el lavado de ropa a mano se hace en lavaderos los cuales están unidos a unos contenedores para almacenar agua a los cuales cotidianamente se les conoce como “Pilas” (Figura 3)

Figura 3

Un lavadero y una pila en algún lugar de Honduras



La forma en como se ha redactado este problema es interesante debido a que la pila es uno de los elementos más importantes para su resolución. En relación con esto (Saiz, 2002) afirma que el razonamiento se plantea desde el enfoque del pensamiento crítico. Desde esta perspectiva los objetivos son principalmente el dominio de las habilidades de razonamiento. Por lo tanto, podemos decir que cuando aparece un problema en donde los elementos son comunes en el contexto de vida del estudiante es muy fácil interpretar el problema con el fin de plantear una posible solución.

De igual manera en las entrevistas uno de los estudiantes, Julio, manifestó que el hecho de incluir una pila en el problema lo hizo imaginarse esta forma de contenedor y luego asociarlo con los conocimientos de fisicoquímica aprendidos en la academia (Figura 4). Para ejemplificar tales consideraciones Bennett y colaboradores (2005) menciona que “la enseñanza basada en el contexto tiene efectos positivos en la motivación y el interés de los estudiantes, además, los estudiantes educados con este enfoque tendrían más probabilidad de ir a la universidad a estudiar química” (p. 1521).

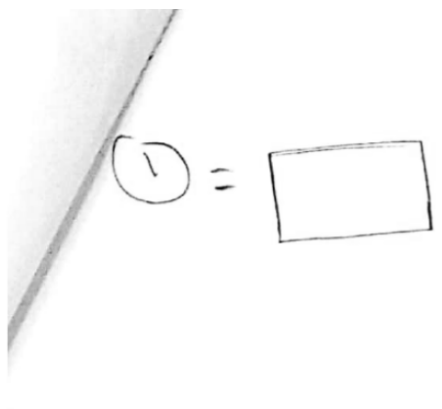
En este problema el estudiante nos narra cómo realizó este ejercicio. Para empezar, él nos comienza a contar como uno de sus profesores le prestó un libro llamado “*ejercicios y problemas de química*” y la forma en como comenzó a utilizar ese libro para estudiar termoquímica. En general nos cuenta que cuando estaba realizando este problema en el examen él pensó lo siguiente:

“Recuerdo que en uno de los apartados se mencionaba la primera ley de la termodinámica en donde definían al trabajo como la variación del volumen por la presión opuesta ($W = P\Delta V$) entonces durante la solución del problema se sabía por la deducción del inciso a) que el sistema de la pila con las latas era abierto entonces la presión dentro de la pila era de 1 atm y la variación del volumen (ΔV se obtenía del volumen con las medidas que se daban en el problema aumentando lo que se disminuían que era $.5 \text{ m}^3$.” (J., López, Instituto Álvaro Contreras, Copán)

Posteriormente, el estudiante sustituyó toda esa información en la fórmula $W = P\Delta V$. Como se puede entender, es fácil ver que los estudiantes comenzaron a interpretar los datos y trataron de hacer dibujos semejantes a una pila para proceder a hacer los cálculos pertinentes con el conocimiento que ya sabían.

Figura 4

Resolución creativa de problemas



c) Un día de verano en Honduras Doña Martina notó que el nivel del agua en la pila era 0.5 m^3 menos de lo que ella acostumbra por lo que se realiza un trabajo mecánico a lo largo del día. Tomando en cuenta que la temperatura ese día era de 35°C indique el trabajo mecánico realizado

$$0.5 \text{ m}^3 \cdot \frac{1 \times 10^9 \text{ cm}^3}{1 \text{ m}^3} = 5 \times 10^8 \text{ cm}^3 \cdot \frac{1 \text{ L}}{1000 \text{ cm}^3} = 5000 \text{ L}$$

$$108 \text{ m}^3 \cdot \frac{1 \times 10^9 \text{ cm}^3}{1 \text{ m}^3} = 1.08 \times 10^{11} \text{ cm}^3 \cdot \frac{1 \text{ L}}{1000 \text{ cm}^3} = 108 \times 10^6 \text{ L}$$

$$\Delta V = 107,995,000 \text{ L} \quad \Delta U = \Delta Q + \Delta W$$

$$P = 1 \text{ atm}$$

$$\Delta W = (P_{\text{atm}} + \Delta P) (\Delta V) \left(\frac{101.3 \text{ J}}{\text{atm L}} \right)$$

$$\Delta W = (1 \text{ atm} + 107,995,000 \text{ L}) \left(\frac{101.3 \text{ J}}{\text{atm L}} \right)$$

$$\Delta W = 1.09 \times 10^{10} \text{ J}$$

Nota. De “Olimpiada Hondureña de Química, Fase Regional” por, M. Aguilera, M. Rodríguez & D. Hernández (Comunicación personal, 2022).

La Charamusca Perfecta

Las charamuscas, también llamadas topogigios, son un dulce tradicional que consta de una mezcla de agua, azúcar, así como varios ingredientes para dar sabor y color. Esta mezcla se congela dentro de una bolsa para después ser degustada como postre.

Usualmente la cantidad de azúcar que se les agrega no es suficiente para notar un fenómeno muy peculiar, el descenso crioscópico. El descenso crioscópico se da cuando un soluto, como el azúcar, se disuelve en un disolvente como el agua, al hacerlo, el punto de congelación de la mezcla disminuye en función de la concentración molal. Digamos ahora, que eres una persona exigente, que solo disfruta de las charamuscas cuando están a -2.80°C exactamente, no más, no menos. Para lograr que tu charamusca se congele exactamente a esta temperatura, decides investigar en tu libro de química favorito la fórmula para el descenso crioscópico, la cual es la siguiente: $\Delta T = ck$ donde ΔT representa como un valor positivo la cantidad de grados Celsius que disminuyó el punto de congelación,

c es la concentración molal de azúcar (la cantidad de mol de azúcar por cada litro de agua), y k representa la constante crioscópica del agua, la cual desconoces

- Para medir la constante crioscópica del agua decides disolver 5.00 gramos de azúcar ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$) con 17.0 mL de agua (densidad = 1 g/mL), para después medir el punto de congelación de la mezcla. Este resultó ser de -1.60°C . Calcula el valor de la constante crioscópica.
- Conociendo el valor de la constante crioscópica, calcula cuánta azúcar se necesitará para hacer una charamusca que se congele a tu temperatura favorita usando 200 mililitros de agua.

Nota: Si no pudiste calcular la constante crioscópica, usa el valor $k = 2.00 \frac{^\circ\text{C kg}}{\text{mol}}$.

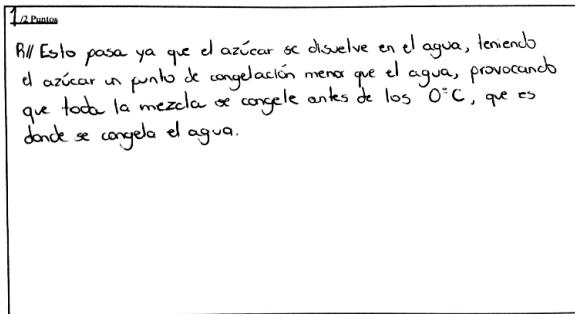
- Sugiere una explicación del por qué disminuye la temperatura de congelación al agregar más azúcar al agua.

Hubo muchas respuestas a la parte c) del problema anterior basadas en el contexto local. He aquí un ejemplo:

Figura 5

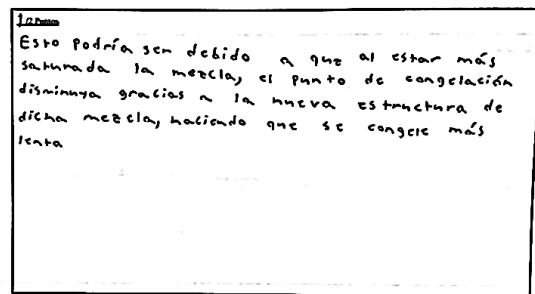
Respuesta al inciso c) basada en el contexto cultural (fabricación de la charamusca)

Problema 2.3. Sugiere una explicación del por qué disminuye la temperatura de congelación al agregar más azúcar al agua.



(a)

Problema 2.3. Sugiere una explicación del por qué disminuye la temperatura de congelación al agregar más azúcar al agua.



(b)

Nota. De “Problemas Preseleccionados en la Olimpiada Hondureña de Química celebrada en 2022” por, A. Gallardo Loya, M. Aguilera, A. Roney Martínez & J. Majano, 2023, Mendeley Data, V3, (<https://doi.org/10.17632/cmnhfkb63v.3>).

Combatiendo el Virus del Zika

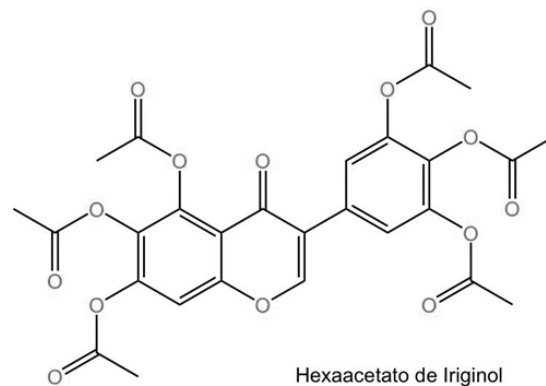
El virus del Zika, transmitido por algunos mosquitos infectados, ocasiona una enfermedad en la que el paciente presenta los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, dolor en las articulaciones, entre otros. Durante el año 2015 se llegó a reportar más de 32000 casos de Zika en el país. Hoy en día, se han elaborado soluciones para disminuir la cantidad de casos de manera exitosa, entre ellas se encuentran actividades para disminuir la población de mosquitos infecciosos. A pesar de esto se desea encontrar tratamientos efectivos y seguros para las personas que se lleguen a infectar.

La Dra. María Elena Bottazzi es una destacada científica Hondureña que investigó los efectos de varios compuestos químicos sobre la proteasa del virus del Zika. La proteasa es una enzima que juega un papel importante en la replicación del virus, por lo que, si se logra inhibir esta enzima de manera exitosa, el virus dejará de replicarse dentro de un paciente. Uno de los compuestos que investigó fue el hexaacetato de iriginol (Figura 6).

- Basándote en la estructura proporcionada en el problema, ¿Cuál es la fórmula molecular del hexaacetato de iriginol?
- Calcula la masa molar del hexaacetato de iriginol

Figura 6

Estructura del hexaacetato de iriginol



Nota. Ilustración creada en King Draw por, A., Gallardo & D., Hernández, 2022.

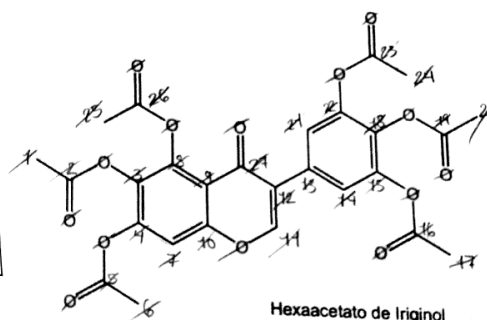
Los estudiantes están especialmente interesados en este problema, ya que María Elena Botazzi es una científica muy conocida en el país. Debido a que el hexaacetato de iriginol es una de las sustancias químicas utilizadas en sus estudios, a los estudiantes les puede resultar muy gratificante intentar determinar su estructura, así como su masa molar. A continuación, se muestra una respuesta para la estructura proporcionada por uno de los estudiantes.

Figura 7

Formula molecular del Hexaacetato de Iriginol

Problema 5.1. Basándote en la estructura proporcionada en la introducción al problema ¿Cuál es la fórmula molecular del hexaacetato de iriginol?

6.6 Puntos Hay 74 oxígenos
Hay 27 carbonos
Hay 22 hidrógenos
C₂₇H₂₂O₇₄



Nota. De “Problemas Preseleccionados en la Olimpiada Hondureña de Química celebrada en 2022” por, A. Gallardo Loya, M. Aguilera, A. Roney Martinez & J. Majano, 2023, Mendeley Data, V3, (<https://doi.org/10.17632/cmnh-fkb63v.3>)

Este problema resultó ameno para los alumnos, como se puede observar en la Figura 7, ya que empezaron a contar los oxígenos, carbonos e hidrógenos según el problema para encontrar la fórmula molecular del químico utilizado por Bottazzi.

Minería

En Honduras, la actividad minera comenzó en tiempos de la colonia, hace más de 400 años, pero es durante el Gobierno de la Reforma Liberal de Marco Aurelio Soto cuando se impulsó con mayor intensidad. En la actualidad, una de las empresas líderes de Minería en Honduras es Aura Minerals la cual produce alrededor de 70,000 onzas de oro al año. El proceso de cianuración de oro es la técnica de procesamiento más versátil utilizada para la extracción de oro.

- Balance la reacción de la cianuración del oro dada por $\text{Au} + \text{NaCN} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Na}[\text{Au}(\text{CN})_2] + \text{NaOH}$
- ¿Cuántos gramos se necesitan para que se produzcan 525 g de dicianoaurato de sodio?
- Determina los estados de oxidación para cada uno de los elementos en las moléculas de los reactivos y productos.
- De los elementos implicados en la reacción determina en orden ascendente los átomos que tienen mayor radio atómico.

(Olimpiada Hondureña de Química, Fase Regional”, por M. Aguilera, M. Rodríguez & D. Hernández, Comunicación personal, 2022).

La idea en general de este problema era informar el origen de la minería en Honduras y cómo funciona este sector en la actualidad. Sin embargo, cabe aclarar que este problema si fue de agrado para las personas que hicieron el examen, así como los profesores. Un estudiante, Mauricio, mencionó que a pesar que el enunciado del problema no ayudaba para resolver ningún inciso funcionaba como arma des estresante ya que al leer el problema servía para pensar cómo contestar las preguntas de los incisos que estaban sin resolver

En referencia a esto (Barrio et al., 2006) afirma que leer es una de las actividades que nos harán perder el tiempo de forma muy positiva. Por lo tanto, es posible que durante el periodo de tiempo en el que los estudiantes leían este problema ellos despertaron los heurísticos, las cuales son ideas disponibles en la agilidad mental de los estudiantes que pueden ayudar a tomar decisiones durante el proceso de resolución de problemas (Kuzle, 2019)

Sin embargo, esto es algo que el comité no esperaba. Por lo que se consideró hacer una pequeña encuesta a los participantes con mejor rendimiento en la Olimpiada Departamental de Química.

Uso de la técnica de lecturas repetidas al momento de resolver problemas contextualizados en la Olimpiada Departamental de Química

Un total de 61 estudiantes a nivel nacional participaron en el nivel medio durante la Olimpiada Departamental de Química, 2022. Para este análisis se ha considerado una muestra de 20 estudiantes co-

respondiente al 32.79% de los participantes totales. Con respecto a la variable género, el 20% (4) de los participantes son mujeres, frente al 80% (16) que son hombres. En referencia a la variable departamento, el 5% son del departamento de Colón; 55% son del departamento de Copán; 25% son del departamento de Cortés y 15% del departamento de Francisco Morazán. Otra característica de la muestra es que la mayoría de los estudiantes obtuvieron una nota mayor a 50% en la Olimpiada Departamental de Química. Para concluir, hay que indicar que el tipo de muestreo que hemos utilizado ha sido el muestreo no probabilístico causal o accidental, que es aquel en el cual el investigador selecciona directa e intencionalmente la muestra, debido fundamentalmente a que tiene fácil acceso a la misma y es representativa de la población (Gil Flores et al., 1995; Sabariego Puig, 2004).

Cabe decir que se han dividido las respuestas por departamento y se han obtenido los siguientes datos. En Colón 100% (1/1) de los participantes declararon que leer en repetidas ocasiones el enunciado del problema si ayudaba a concentrarse al momento de resolverlo. No obstante, en Cortés se encontró que a un 80% (4/5) de los participantes no les benefició el enunciado al momento de disminuir el estrés, de manera similar con el departamento de Francisco Morazán un 67% (2/3) de los participantes hicieron la misma declaración. De hecho, en el único departamento entrevistado en donde se cumplió la afirmación mencionada de manera exitosa fue en Copán en donde un 64% (7/11) de los estudiantes afirman que efectivamente el enunciado si ayudaba a disminuir el estrés. Como se puede entender, la utilidad del enunciado fue variable en cada departamento. Por otro lado, los resultados de la muestra total indican

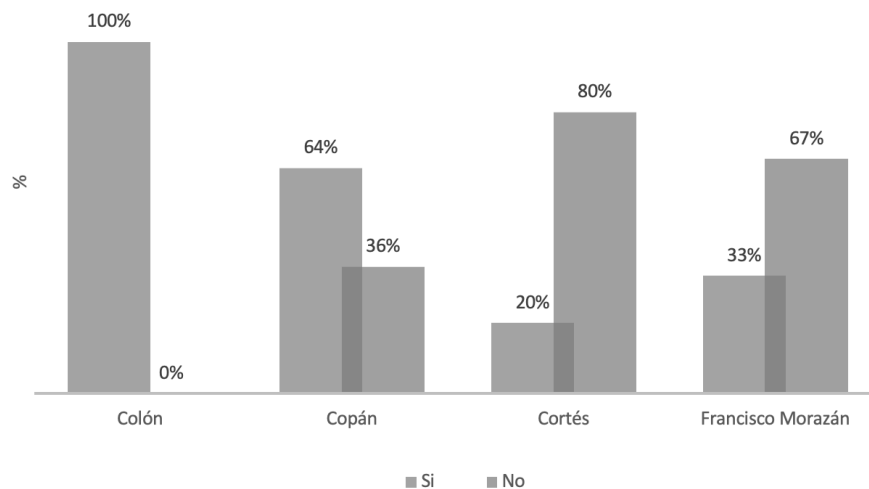
Tabla 1

Categorías de la encuesta y preguntas realizadas a los estudiantes

Categorías	Preguntas de la encuesta
Información personal del encuestado	Escriba su nombre, email y correo electrónico
Datos geográficos del encuestado	Escriba el nombre de su departamento
Interés de la investigación	Considera usted que leer detalladamente el problema "Minería" en repetidas veces, favorece a calmarse y tomar decisiones antes de comenzar a responder los incisos del problema durante el examen.

Figura 8

Postura de los estudiantes ante la utilidad del enunciado del problema para disminuir el estrés durante el examen



que el 45% (9/20) de los estudiantes están de acuerdo con que el enunciado del problema ayudaba a desestresarse durante el examen. Por el contrario, un 55% (11/20) de los estudiantes afirman que el enunciado del problema no ayuda a disminuir el estrés.

Después de todo lo anterior expuesto, podemos decir que es necesario hacer más estudios respecto al tema. De hecho, estas afirmaciones pueden abrir una puerta para investigar si la lectura de textos arbitrarios durante un examen con reactivos prácticos puede proporcionarles a los estudiantes la oportunidad de tranquilizarse y tomar decisiones antes de iniciar a resolver los ejercicios.

Conclusiones

Al aplicar los exámenes basados en el contexto social hondureño en la Fase Regional de la Olimpiada Hondureña de Química se presentó lo siguiente con base a las respuestas de los estudiantes y sus opiniones referentes a los problemas. En primer lugar, los estudiantes no presentaron dificultades al momento de comprender los problemas contextualizados, de todo esto se desprende que la contextualización local de contenidos puede ser exitosa en resolución de problemas, sobre todo, en el desarrollo del pensamiento creativo de los estudiantes. De forma adicional, el 64% de los estudiantes del departamento de Copán, utilizaron el enunciado del problema 3 para disminuir sus niveles de estrés durante el examen.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: todos los autores

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: todos los autores

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: MA

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: DH

Materiales suplementarios

Este ensayo no tiene archivos complementarios.

Referencias

- Abney, S. E., Ijaz, M. K., McKinney, J., & Gerba, C. P. (2021). Laundry Hygiene and Odor Control: State of the Science. *Applied and Environmental Microbiology*, 87(14), Artículo e0300220. <https://doi.org/10.1128/AEM.03002-20>
- Barrio, J. A., García, M. R., López, M., & Bedia, M. (2006). Control del estrés. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, 2(1), 429-439.
- Bennett, J., Gräsel, C., Parchmann, I., & Waddington, D. (2005). Context-based and conventional approaches to teaching chemistry: Comparing teachers' views. *International Journal of Science Education*, 27, 1521-1547.
- De Jong, O. (2006). Making chemistry meaningful. Conditions for successful context-based teaching. *Educación Química*, 17(4e), 215-221. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2006.4e.66010>
- De Lange, J. (2007). Large - Scale Assessment and Mathematics Education. En F. K. Lester Jr. (Ed.), *Second handbook of research om Mathematics teaching and learning: A Project of the National Council of Teachers of Mathematics* (pp. 1111-1142). Information Age Publishing.
- Gallardo Loya, A., Aguilera, M., Roney Martínez, A., & Majano, J. (2023, 11 May). Problemas Preseleccionados en la Olimpiada Hondureña de Química celebrada en 2022. *Mendeley Data*, V3, <https://doi.org/10.17632/cmnhfkb63v.3>
- Gil Flores, J., Rodríguez Gómez, G., & García Jiménez, E. (1995). *Estadística básica aplicada a las ciencias de la educación*. Kronos.
- Hevia R., R., Hirmas R., C., & Peñafiel J., S. (2002). Pertinencia cultural para mejorar los aprendizajes. *Tarea Revista de Educación y Cultura*, (53), 32-40.
- Jelle, D. (2010). Flor de Copán Rothschild.JPG licensed under (CC BY 3.0). *Creative Commons*. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/?ref=openverse>.
- Kuzle, A. (2019). Design and evaluation of practice-oriented materials fostering students' development of problem-solving competence:

- The case of working backward strategy. *LUMAT: International Journal on Math, Science and Technology Education*, 7(3), 28-54. <https://doi.org/10.31129/LUMAT.7.3.401>
- Madrigal, A. R., León, R. S., Montero, E., & Vega-Baudrit, J. (2012). Análisis de las Olimpiadas Nacionales de Química en Costa Rica: Alcances y retos para la población joven. *Uniciencia*, 26(1-2), 29-40.
- Narváez Montoya, L. M. (2015). *Propuesta para la enseñanza- aprendizaje de balanceo de ecuaciones químicas implementando simuladores para estudiantes de grado décimo de la Institución Educativa Samaria* [Tesis de maestría, Universidad Nacional de Colombia]. Repositorio institucional UN. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/53944/24344775.2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ramírez D., J. P. (2002). *Estudio técnico-económico de la mora silvestre en Honduras como alternativa de desarrollo agroindustrial rural*. Escuela Agrícola Panamericana, Zamorano.
- Sabariego Puig, M. (2004). El proceso de investigación (Parte 2). En R. Bisquerra-Alzina (Coord.), *Metodología de la investigación educativa* (Cap. 4, pp. 127-163). La Muralla
- Saiz, C. (2002). Solución de problemas. En C. Saiz (Coord.), *Pensamiento crítico: Conceptos básicos y actividades prácticas* (pp. 183-211). Pirámide.
- Tippens, P., Orozco, J., & Ruiz, Á. C. G. (2011). *Física: Conceptos y aplicaciones* (Vol 1, 7.^a ed.). Mc Graw Hill.
- Urhahne, D., Ho, L. H., Parchmann, I., & Nick, S. (2012). Attempting to predict success in the qualifying round of the International Chemistry Olympiad. *High Ability Studies*, 23(2), 167-182. <https://doi.org/10.1080/13598139.2012.738324>
- Young, H. D., & Freedman, R. A. (2009). *Física universitaria* (Vol. 1, 12.^a ed.). Pearson.

Instrucciones para autores

Ciencia, Tecnología y Salud es la Revista de Investigación y Postgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala, orientada a divulgar los conocimientos de las áreas científicas, tecnológicas y de la salud humana y animal a la comunidad científica nacional e internacional. Constituye una publicación de carácter semestral no lucrativa en formato digital (Open Journal System-OJS) y en forma impresa, cuyos manuscritos, aceptados para publicación son sometidos a procesos de revisión y arbitraje por pares ciegos y externos, lo que garantiza al lector y autores un alto nivel y rigor académico.

Instrucciones generales (lea detenidamente todas las instrucciones para autor)

1. La Revista publica los siguientes tipos de manuscritos:
 - a. Artículos científicos
 - b. Artículos de revisión
 - c. Ensayos
 - d. Reseñas
 - e. Reporte de casos
 - f. Comunicaciones cortas
 - g. Conferencias de congresos científicos
 - h. Resúmenes de congreso
2. La revista presta consideración editorial a artículos originales inéditos en idioma español e inglés. Si el material a publicar ha sido presentado en forma parcial en algún Congreso Científico, indíquelo al final del resumen o en carta al editor.
3. Para enviar un manuscrito regístrase como autor en la plataforma OJS, (sección registrarse), los artículos incompletos que no cumplan las Instrucciones para Autores, serán devueltos sin evaluación.
4. Todos los trabajos deben presentarse en formato MS Word (versión 2007) o formato LaTeX (por medio de la plantilla que puede descargar en <https://github.com/hepfpeh/cts-DIGI>). Tamaño carta, letra Times New Roman 12 puntos, interlineado de 1.5, márgenes de 2.5 cm, a una columna, sin justificar, páginas numeradas y las citas y referencias de acuerdo al Manual de Publicaciones de la *American Psychological Association* (APA) 7a. edición. El sistema de medidas utilizado debe ser el sistema métrico decimal y las palabras en otro idioma deben aparecer en cursiva, excepto las abreviaturas comunes en el idioma en que se escribe (et al., per se, a priori, etc.)
5. Todos los trabajos deben incluir una portadilla, donde se consigne el título corto (no mayor a 11 palabras), título en español e inglés, los nombres de los autores (nombre, apellido), su afiliación institucional (utilizar números arábigos en superíndice) y dirección electrónica para enviar correspondencia (se indicará al autor con un asterisco).
6. Los manuscritos que informen investigaciones con seres humanos o animales, deben incluir una sección de Aspectos Éticos del trabajo, incluyendo la aprobación por un Comité de Ética cuando corresponda, el consentimiento informado en caso de estudios con seres humanos y los procedimientos utilizados para el manejo ético de animales de laboratorio.
7. Las tablas, figuras e imágenes, deben ser enviadas en archivos separados (archivos complementarios OJS) y en el

formato original utilizado (Ej. .doc, .docx, .xls, .xlsx, .png, .jpg, TIFF). Las imágenes en colores, deben tener un mínimo de 300 dpi de resolución. Para el caso de mapas, se debe colocar los créditos, sistema de coordenadas y escala.

Instrucciones específicas:

Se recomienda a los autores revisar un número anterior de la revista para visualizar el contenido del artículo previo a su envío.

1. Artículo científico

Son artículos que informan sobre resultados de proyectos de investigación. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: Objetivos, metodología, resultados más relevantes y conclusión. No más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract (inglés): Objetivos, metodología, resultados más relevantes y conclusión. No más de 250 palabras, incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Discusión
- g. Agradecimientos (incluir fuente y número de financiamiento)
- h. Referencias (Normas APA)
- i. Tablas y Figuras (Normas APA)

2. Artículos de revisión

Los artículos de revisión presentan temas de importancia tratados por expertos y únicamente se aceptan por invitación del Consejo Editorial. La extensión máxima es de 20 páginas y deben incluir lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract (inglés): incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Contenido
- e. Conclusiones
- f. Referencias (mínimo 50 referencias)
- g. Tablas y Figuras (Normas APA)

3. Ensayos



Los ensayos son trabajos en que el autor aborda su interpretación de un tema relevante a la ciencia, la tecnología o la salud. Plantea argumentos y opiniones personales basados en literatura científica, concluyendo con una posición sobre el tema seleccionado. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract
- c. Introducción
- d. Contenido
- e. Conclusiones
- f. Referencias (Normas APA)

4. Reseñas

Las reseñas son revisiones y comentarios sobre nuevos libros (con ISBN), videos u otras obras. Su extensión máxima es de dos páginas y su formato es libre. Debe incluir la referencia bibliográfica completa, fotografía de la obra y dirección electrónica cuando aplique.

5. Reporte de casos

Estos artículos presentan en forma detallada y documentada casos especiales que merezcan la atención del ámbito de la revista. Pueden ser casos clínicos, tecnológicos o de otros campos de la ciencia. La extensión máxima es de 10 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract: incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Presentación del caso
- e. Discusión
- f. Referencias (Normas APA)
- g. Tablas y Figuras (Normas APA)

6. Comunicaciones cortas

7.

Estos artículos presentan datos de interés sobre un estudio limitado o resultados preliminares de una investigación de impacto. Los artículos breves incluyen (pero no se limitan): desarrollo de nuevos materiales, experimentos y teoría de vanguardia, novedad en simulación y modelación, elucidación de mecanismos químicos. La extensión máxima es de 10 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract: incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Discusión
- g. Agradecimientos
- h. Referencias

8. Conferencias de congresos científicos

Son conferencias presentadas en congresos o eventos científicos acordes a la temática de la revista. El Comité Organizador del congreso o evento científico hace una solicitud formal al Comité Editorial para la asignación editorial. Las conferencias son revisadas, editadas y seleccionadas por el Comité Organizador y no son evaluadas por pares. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Portadilla
- b. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- c. Abstract y keywords
- d. Introducción
- e. Contenido
- f. Conclusiones
- g. Referencias (Normas APA)

9. Resúmenes de congreso

Se publicarán ponencias orales o de poster de Congresos que así lo soliciten. Los trabajos incluyen:

- a. Título en español e inglés
- b. Nombre y afiliación de los autores
- c. Nombre del autor responsable al que se dirige la correspondencia
- d. Resumen: objetivo, metodología, resultados más relevantes y conclusión. Máximo 250 palabras, incluir 5 palabras clave.
- e. Abstract (resumen en inglés), incluir 5 keywords.
- f. Nombre del Congreso, lugar y fecha, y modo en que fue presentado (Oral o Póster)

Proceso de publicación

El proceso de publicación tiene tres etapas. La primera realizada por el Comité Editorial para revisar formato, redacción, estructura y estadística; con las observaciones se devuelve al autor para su corrección. La segunda etapa consiste en el envío a pares ciegos externos, en caso de opiniones contradictorias, se enviará a un tercer par. La última etapa consiste en la edición final (filología), diagramación y aceptación de prueba de imprenta. Los autores deberán contestar las demandas de corrección en cada etapa, en un máximo de 30 días, en caso contrario, el manuscrito se declarará rechazado y deberá comenzar el trámite de aceptación nuevamente.

Editorial

Artículos Científicos

Dimensiones del síndrome de burnout y estrategias de afrontamiento en trabajadores de una empresa multinacional en la ciudad de Guatemala

Danette Barrascout de León, Juan D. Betancur Arias

Identificación de nuevas fuentes de resistencia a antracnosis en el germoplasma de frijol arbustivo del altiplano de Guatemala

Carlos Maldonado Mota, María G. Tobar Piñón, Julio C. Villatoro Mérida

*Evaluación sensorial de *Pleurotus ostreatus* y *Lentinula edodes* transformados en harina para pastas en la región de Santiago Sacatepéquez*

Karla R. Cordón-Arrivillaga, Sandra B. Morales-Pérez, Cecilia Liska, Ruth de León-Chocooj, María A. Urizar-Marroquín, Mónica A. Corado-Ortega, William Fagiani, Eileen Fabián-Rivera

Ensayo de toxicidad oral a dosis repetidas de 28 días de la combinación de ivermectina, azitromicina y acetaminofén en ratones CDI

Grizelda Arizandieta, Belsy Quevedo, Raiza Valencia, Juan Sánchez, Laura García, Rosa Linares, Roberto Lucas-Estrada, Sindy C. Cardona, Diego Fortuny, Rocío Telón, Sheily Soto, Lidia Vásquez, Cristian González, Rodrigo Castañeda, Daniela Villatoro, Juan J. Chávez, Manuel Lepe-López

Artículos de Revisión

Técnicas estadísticas utilizadas en la comparación de métodos cuantitativos de medición

Jorge Nave, Federico Nave

Polimorfismos g-2548a en el gen de leptina y q223r en el gen del receptor de leptina: una revisión de su relación con el sobrepeso y la obesidad

Edna R. Calderón Vega, Isela Parra

Ensayo Científico

Problemas de olimpiadas de química basados en el contexto social hondureño

Denisse Hernández, Manuel Aguilera

Los artículos científicos son indexados en:

latindex ROAD

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



BASE

<http://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas>